

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 octobre 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/076964 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 295/18,**  
211/34, C07C 237/30, 311/19, C07D 317/60, 319/18,  
213/40, 215/36, 205/04, 317/66, 405/12, 271/12, 333/62,  
307/52, 307/54, 277/80, 233/54, 213/76, 409/12, 333/24,  
317/46, 407/12, 413/12, 495/04, 307/81, 307/79, 413/14,  
A61K 31/40, 31/4184, 31/435, A61P 29/00

[FR/FR]; 266, chemin des Perayrols, F-34270 Les Matelles (FR). PERREAUT, Pierre [FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint Clément de Rivièvre (FR). SARRAN, Lionel [FR/FR]; 7, Impasse du Roitelet, F-34130 Mauguio (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01059

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2002 (27.03.2002)

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français  
(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :  
01/04315 28 mars 2001 (28.03.2001) FR

Publiée :

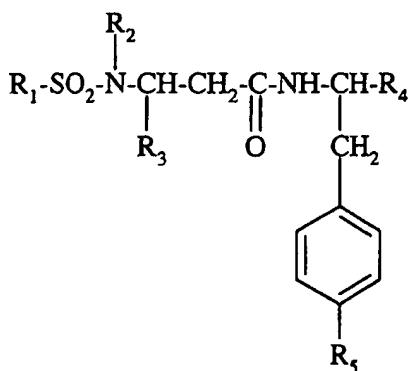
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDS COMPRISING A SUBSTITUTED AMINOMETHYL GROUP, THE PREPARATION METHOD THEREOF AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL)BETA-AMINOACIDES COMPORTANT UN GROUPE AMINOMETHYLE SUBSTITUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT



(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I). Said compounds have an affinity for bradykinin receptors with a selectivity for B<sub>1</sub> receptors and they can be used to prepare medicaments that are intended to treat or prevent persistent or chronic inflammatory diseases and inflammation pathologies.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule: (I). Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine avec une sélectivité pour les récepteurs B<sub>1</sub>; ils peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention des pathologies de l'inflammation et des maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

WO 02/076964 A1



*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

DERIVES DE N-(ARYLSULFONYL) BETA-AMINOACIDES COMPORTANT UN GROUPE AMINOETHYLE  
SUBSTITUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN  
CONTENANT

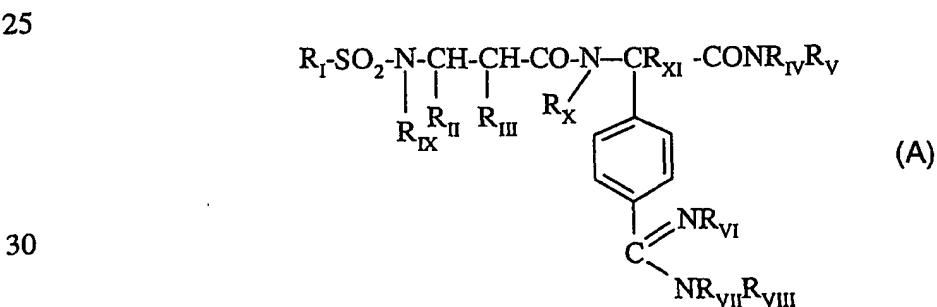
5

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de N-(arylsulfonyl)béta-aminoacides comportant un groupe aminométhyle substitué, leur préparation, les compositions pharmaceutiques en contenant.

10 Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine (BK). La bradykinine est un nonapeptide appartenant comme le décapeptide kallidine à la classe des kinines et qui montre une activité physiologique dans le domaine cardiovasculaire et comme médiateur dans l'inflammation et la douleur. On distingue plusieurs récepteurs de la bradykinine : les récepteurs B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> (D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46). Plus précisément, les récepteurs B<sub>2</sub> sont les récepteurs de la bradykinine et de la kallidine : ils sont prédominants et on les trouve normalement dans la plupart des tissus ; les récepteurs B<sub>1</sub> sont les récepteurs spécifiques de la [des-Arg<sup>9</sup>] bradykinine et de la [des-Arg<sup>10</sup>] kallidine : ils sont induits au cours des processus inflammatoires.

15 20 Les récepteurs de la bradykinine ont été clonés pour différentes espèces, notamment pour l'espèce humaine : récepteur B<sub>1</sub> : J.G. Menke et al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34), 21583-21586 ; récepteur B<sub>2</sub> : J.F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268.

25 La demande de brevet WO 97-25315 décrit des composés de formule :



dans laquelle :

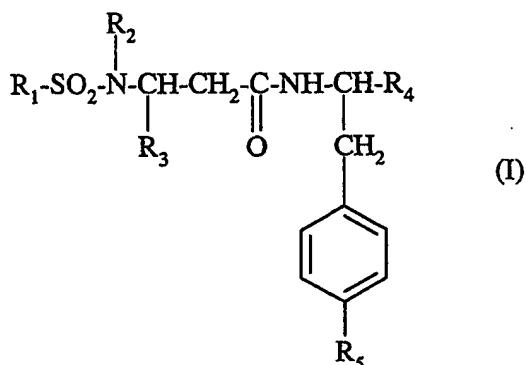
- R<sub>I</sub>, R<sub>II</sub>, R<sub>III</sub>, R<sub>IV</sub>, R<sub>V</sub>, R<sub>VI</sub>, R<sub>VII</sub>, R<sub>VIII</sub>, R<sub>IX</sub>, R<sub>X</sub> et R<sub>XI</sub> ont différentes valeurs. Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine.

35

On a maintenant trouvé de nouveaux composés qui présentent une affinité pour les récepteurs de la bradykinine avec une sélectivité pour les récepteurs  $B_1$  de la bradykinine, qui sont des antagonistes des récepteurs  $B_1$  de la bradykinine et qui présentent des avantages quant à leur absorption.

Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles pour le traitement ou la prévention de toutes pathologies où la bradykinine et les récepteurs  $B_1$  sont impliqués, notamment les pathologies de l'inflammation et les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



15

dans laquelle :

- $\text{R}_1$  représente un groupe phénylvinyle ; phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$ , identiques ou différents ; naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$ , identiques ou différents ; tétrahydronaphtyl- ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; un radical hétérocyclique choisi parmi quinolyle, isoquinolyle, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$  identiques ou différents ;
- $\text{R}_2$  représente l'hydrogène ou un groupe ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )alkyle et  $\text{R}_3$  représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_7$ , identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, 1,3-thiazol-2-yle, furyle, thiènyle, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène ou par un groupe ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )alkyle ;

- ou bien R<sub>2</sub> représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle, pyridyle, indanyle, et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe -CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe -COR<sub>13</sub> ; un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ou atomes d'halogène ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -CH<sub>2</sub>N(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;
- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;  $\omega$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, azépin-1-yle, pipéridinyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle, pipérazinyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>10</sub> représente un atome halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe-CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcènyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;  $\omega$ -hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ,
- ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1*H*-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-

azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène, phényle ;

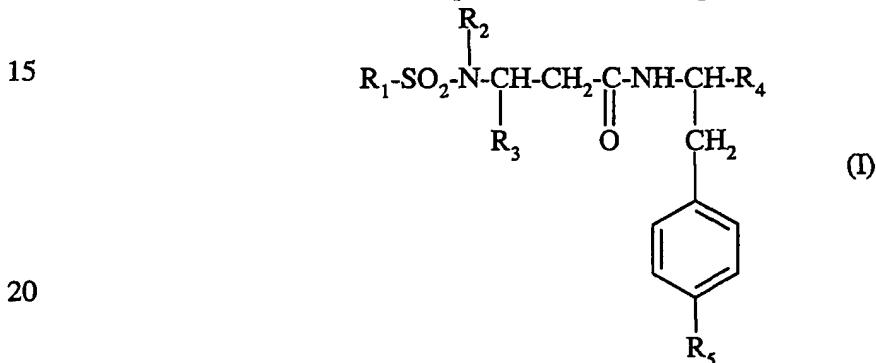
- R<sub>13</sub> représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ;
- 5 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou leurs solvats ou leurs hydrates.

Par halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par alkyle, alkylène ou respectivement alcoxy, on entend un radical alkyle, un radical alkylène ou respectivement un radical alcoxy linéaire ou ramifié.

10 Les composés de formule (I) comprennent au moins un atome de carbone asymétrique et les énantiomères ou diastéréoisomères purs ainsi que leur mélange en proportions quelconques sont objets de l'invention.

Préférentiellement, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un groupe phénylvinyle ; phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; tétrahydronaphthyle ; un radical hétérocyclique choisi parmi quinolyle, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub> identiques ou différents ;
- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>3</sub> représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>7</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ;

2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; 1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;

- ou bien R<sub>2</sub> représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle ; pyridyle ; indanyle ; et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;
- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;  $\omega$ -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;
- R<sub>10</sub> représente un atome halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;  $\omega$ -hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;
- ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle,

octahydro-1*H*-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène, phényle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou leurs solvats ou leurs hydrates.

De plus, certaines valeurs des substituants sont préférées. Ainsi on préfère les composés de formule (I) dans laquelle au moins un des substituants a une valeur spécifiée ci-après :

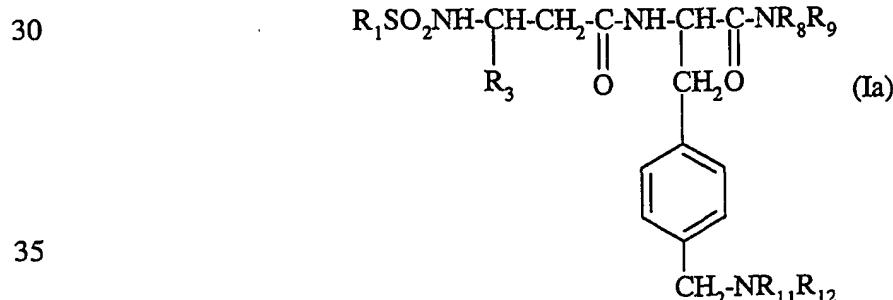
10 a - R<sub>1</sub> représente un groupe 2,4-dichloro-3-méthylphényle, naphtyle, 6-méthoxynapht-2-yle, 3-méthylbenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-chloro-benzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-méthoxybenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-6-méthoxybenzothiophèn-2-yle ou 3-méthyl-1-benzofuran-2-yle ; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

15 b - R<sub>2</sub> représente l'hydrogène et préférentiellement R<sub>3</sub> représente un groupe benzo[1,3]dioxol-5-yle ou phényle non substitué ou substitué par un halogène ; R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

20 c - R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et préférentiellement -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> représente un radical di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino tout particulièrement un radical N-méthylisopropyle ; pyrrolidinyle ou pipéridinyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un méthyle ou un halogène ; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

25 d - R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> dans lequel -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> représente un radical éthylisobutylamino, éthylisopropylamino, éthyltertbutylamino, diisopropylamino, cyclopentylméthylamino, cyclopentyléthylamino ou un radical pipéridinyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ou un halogène ; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I).

Ainsi de façon préférentielle, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle:

- R<sub>1</sub> représente un groupe 2,4-dichloro-3-méthylphényle, naphtyle, 6-méthoxynapht-2-yle, 3-méthylbenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-chlorobenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-méthoxybenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-6-méthoxybenzothiophèn-2-yle ou 3-méthyl-1-benzofuran-2-yle ;
- R<sub>3</sub> représente un groupe benzo[1,3]dioxol-5-yle ou phényle non substitué ou substitué par un halogène ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, constituent un radical di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, pyrrolidinyle ou pipéridinyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un méthyle ou un halogène ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, constituent un radical éthylisobutylamino, éthylisopropylamino, éthyl*tert*butylamino, diisopropylamino, cyclopentylméthylamino, cyclopentyléthylamino ou un radical pipéridinyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ou un halogène ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou leurs solvats ou leurs hydrates.

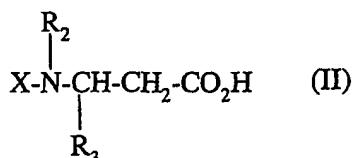
Les composés de formule (Ia) ayant la configuration (R,R) sont particulièrement préférés.

Tout particulièrement, la présente invention a pour objet un composé parmi :

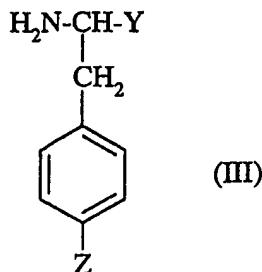
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphtylsulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((cyclopentyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((*tert*-butyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((3-méthyl-1-benzothiophèn-2-yl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;

- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((5-méthoxy-3-méthyl-1-benzothiophèn-2-yl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- 5 - (R,R) N-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)benzyl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phényl-N-(1-pipéridinylcarbonyl)propanamide ;
- (R,R) 2-((3-(4-chlorophényl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- 10 - (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N,N-diéthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(3-fluorophényl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- 15 - (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)sulfonyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphtylsulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(3-((*tert*-butyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- 20 - (R,R) 3-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylméthyl)phényl)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxynaphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou leurs solvats ou leurs hydrates.
- 25 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I), de leurs sels et/ou de leurs solvats ou hydrates, caractérisé en ce que :

on fait réagir un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



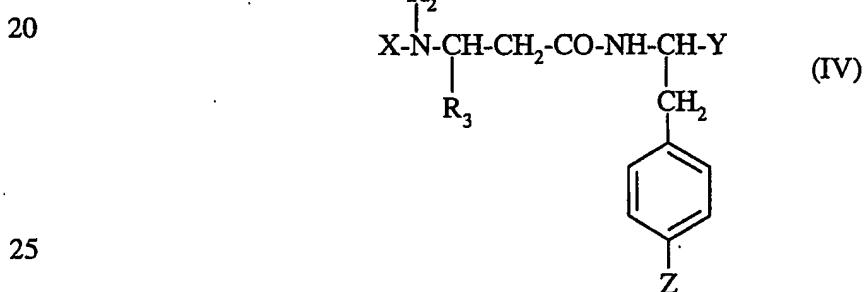
dans laquelle  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour un composé de formule (I),  $X$  représente soit l'hydrogène, soit un groupe  $R_1-SO_2-$  dans lequel  $R_1$  est tel que défini pour un composé de formule (I), soit un groupe N-protecteur, avec un composé de formule :



10 dans laquelle Y représente soit R<sub>4</sub> tel que défini pour un composé de formule (I), soit un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcooxycarbonyle, et Z représente soit R<sub>5</sub> tel que défini pour un composé de formule (I), soit un groupe -CN, à la condition que lorsque Y représente R<sub>4</sub> qui représente un phényle substitué par un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Z représente R<sub>5</sub> qui représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> étant tels que définis pour un composé de formule (I) ; et,

15

- lorsque X = R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, Y = R<sub>4</sub> et Z = R<sub>5</sub>, on obtient le composé de formule (I) attendu ;
- ou lorsque X ≠ R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> et/ou Y ≠ R<sub>4</sub> et/ou Z ≠ R<sub>5</sub>, c'est à dire lorsqu'au moins un des groupes X, Y, Z représente respectivement X = H ou groupe N-protecteur, Y = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcooxycarbonyle, Z = -CN, on soumet le composé ainsi obtenu de formule :



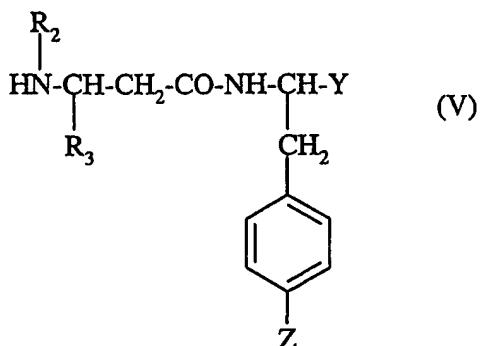
25

à une ou plusieurs des étapes suivantes :

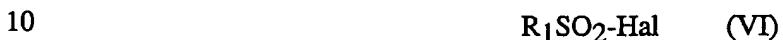
- lorsque X représente un groupe N-protecteur, on élimine ce groupe et on fait réagir le composé ainsi obtenu de formule :

30

35

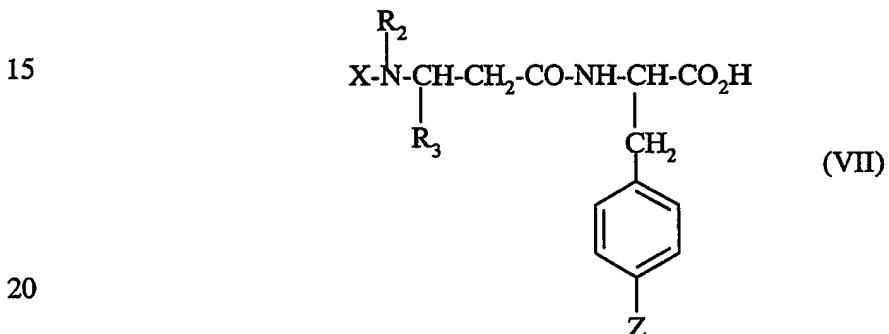


avec un halogénure de sulfonyle de formule :



dans laquelle Hal représente un halogène ;

- lorsque Y représente un ( $C_1-C_4$ )alcoxycarbonyle, on l'hydrolyse et on fait réagir l'acide ainsi obtenu ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



avec un composé de formule :



dans laquelle  $R_8$  et  $R_9$  sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

25

- lorsque Z représente un groupe  $-CN$ , on transforme ce groupe en  $R_5$ .

Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

Au cours de l'une quelconque des étapes du procédé de préparation des composés de formule (I) ou de leurs composés intermédiaires de formule (II), (III), (IV), (V) ou (VII) il peut être nécessaire et/ou souhaitable de protéger les groupes fonctionnels réactifs ou sensibles, tels que les groupes amine, hydroxyle ou carboxyle, présents sur l'une quelconque des molécules concernées. Cette protection peut s'effectuer en utilisant les groupes protecteurs conventionnels, tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973 et dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et Sons, 1991. L'élimination des groupes protecteurs peut s'effectuer à une étape

ultérieure opportune en utilisant les méthodes connues de l'homme de l'art et qui n'affectent pas le reste de la molécule concernée.

5 Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que par exemple le groupe *tert*-butoxycarbonyle, fluorénylméthoxycarbonyle, benzyle, trityle ou benzyloxycarbonyle.

10 Les composés de formule (I) ou les composés de formule (IV) peuvent être préparés sous forme de mélange d'isomères ou sous forme optiquement pure. Pour obtenir des composés optiquement purs, on peut soit effectuer la séparation des isomères par des méthodes connues de la chimie organique, soit utiliser comme produit de départ des composés de formule (II) et (III) optiquement purs et procéder ensuite, le cas échéant, par des méthodes de synthèse non racémisantes connues en elles-mêmes.

15 A l'étape a) du procédé, les composés de formule (I) ou les composés de formule (IV) sont préparés en utilisant les méthodes classiques de la chimie des peptides, par exemple celles décrites dans *The Peptides* Ed. E. Gross et J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104. Des méthodes connues permettent d'effectuer des couplages peptidiques sans racémisation des atomes de carbone de chaque aminoacide constitutif; de plus, les  $\beta$ -alanines  $\beta$ -substituées pour lesquelles le carbone chiral n'est pas adjacent au groupe carboxyle sont réputées ne pas subir de racémisation (*Ann. Rev. Biochem.*, 1986, 55, 855-878). Par ailleurs, la demande de brevet EP 236 163 décrit des procédés permettant de conserver la chiralité de chaque aminoacide.

20 Ainsi, dans l'étape a) du procédé selon l'invention, comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser un dérivé fonctionnel qui réagit avec les amines tel qu'un anhydride, un anhydride mixte, un chlorure d'acide ou un ester activé comme l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle, l'ester de p-nitrophényle ou l'ester de benzotriazol-1-yle.

25 Lorsqu'on utilise l'ester de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide (II), la réaction avec l'amine (III) s'effectue dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-N-diisopropyléthylamine, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

30 Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la N,N-diisopropyléthylamine, à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

35 Lorsqu'on utilise un anhydride mixte de l'acide (II), on génère celui-ci *in situ* par réaction d'un chloroformiate de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle avec l'acide de formule (II) dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine, à

une température comprise entre -70°C et 50°C, et on le fait réagir avec l'amine de formule (III), dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

5 Lorsqu'on met en œuvre l'acide de formule (II) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou bien l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium ou le benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate en présence d'une base telle que la triéthylamine, 10 la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-éthylmorpholine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, l'acetonitrile ou le N,N-diméthylformamide, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

15 On obtient ainsi soit directement un composé de formule (I), soit un composé de formule (IV) dans laquelle au moins un des groupes X, Y et Z représente respectivement : X = groupe N-protecteur, Y = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle, Z = -CN et que l'on transforme en une ou plusieurs réactions, par des méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art, en un composé de formule (I). Il est entendu que lorsque plusieurs réactions sont nécessaires pour transformer un composé de formule (IV) en 20 un composé de formule (I), l'ordre de ces réactions s'effectue de manière à ne pas affecter les autres substituants de la molécule concernée.

25 Lorsque dans le composé de formule (IV), X représente un groupe N-protecteur, on élimine ce groupe selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque X représente un groupe *tert*-butoxycarbonyle, on l'élimine par action d'un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique par exemple dans un solvant tel que le méthanol, l'éther éthylique, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Puis, l'amine de formule (V) ainsi obtenue est mise en réaction avec un halogénure de sulfonyle de formule (VI) (de préférence un chlorure), en présence d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (hydroxyde de sodium ou hydroxyde de potassium par exemple) ou d'une base organique (triéthylamine, diisopropyléthylamine ou N-méthylmorpholine par exemple), dans un solvant tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acetonitrile, en présence ou non d'un activateur tel que la diméthylaminopyridine (DMAP) ; la réaction peut également être effectuée dans la pyridine en présence ou non de DMAP. La réaction est effectuée à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

On obtient soit un composé de formule (I), soit un composé de formule (IV) dans laquelle  $X = R_1SO_2^-$ .

Lorsque dans le composé de formule (IV), Y représente un ( $C_1-C_4$ )alcoxycarbonyle, on l'hydrolyse en milieu acide ou basique selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Puis l'acide de formule (VII) ainsi obtenu est mis en réaction avec un composé de formule (VIII) selon les conditions précédemment décrites pour la mise en œuvre d'un composé de formule (II). On obtient soit un composé de formule (I), soit un composé de formule (IV) dans laquelle  $R_4 = -CONR_8R_9$ .

10 Lorsque dans le composé de formule (IV), Z représente un groupe cyano, la transformation de ce groupe en un groupe  $R_5$  s'effectue selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

15 Par exemple, par réduction du groupe  $-CN$  on obtient soit un composé de formule (I), soit un composé de formule (IV), dans lesquelles  $R_5 = -CH_2NH_2$ . Cette réduction peut s'effectuer au moyen d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney<sup>®</sup>, dans un solvant tel que le méthanol, le toluène, le dioxane ou un mélange de ces solvants en mélange avec l'ammoniaque à une température comprise entre la température ambiante et 50°C.

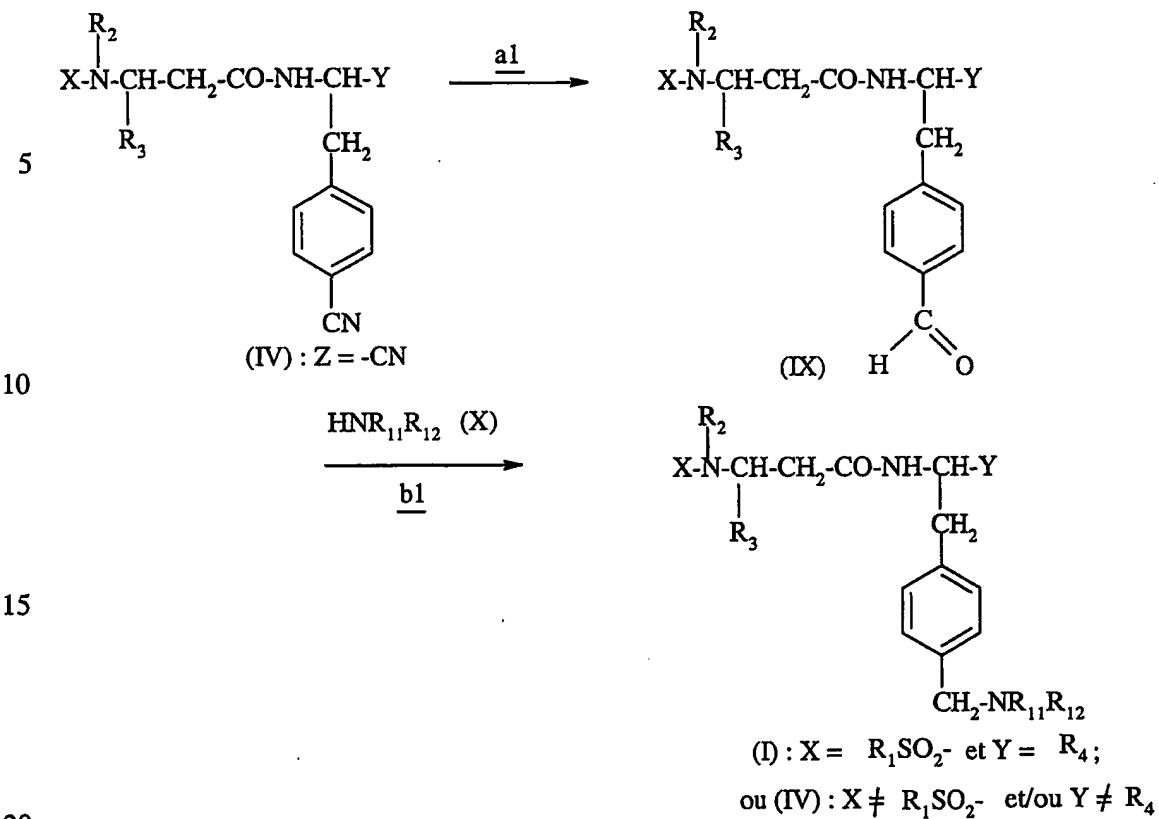
20 On peut transformer le groupe  $-CN$  en un groupe  $R_5 = -CH_2NR_{11}R_{12}$  selon le Schéma 1 ci-après.

25

30

35

SCHEMA 1

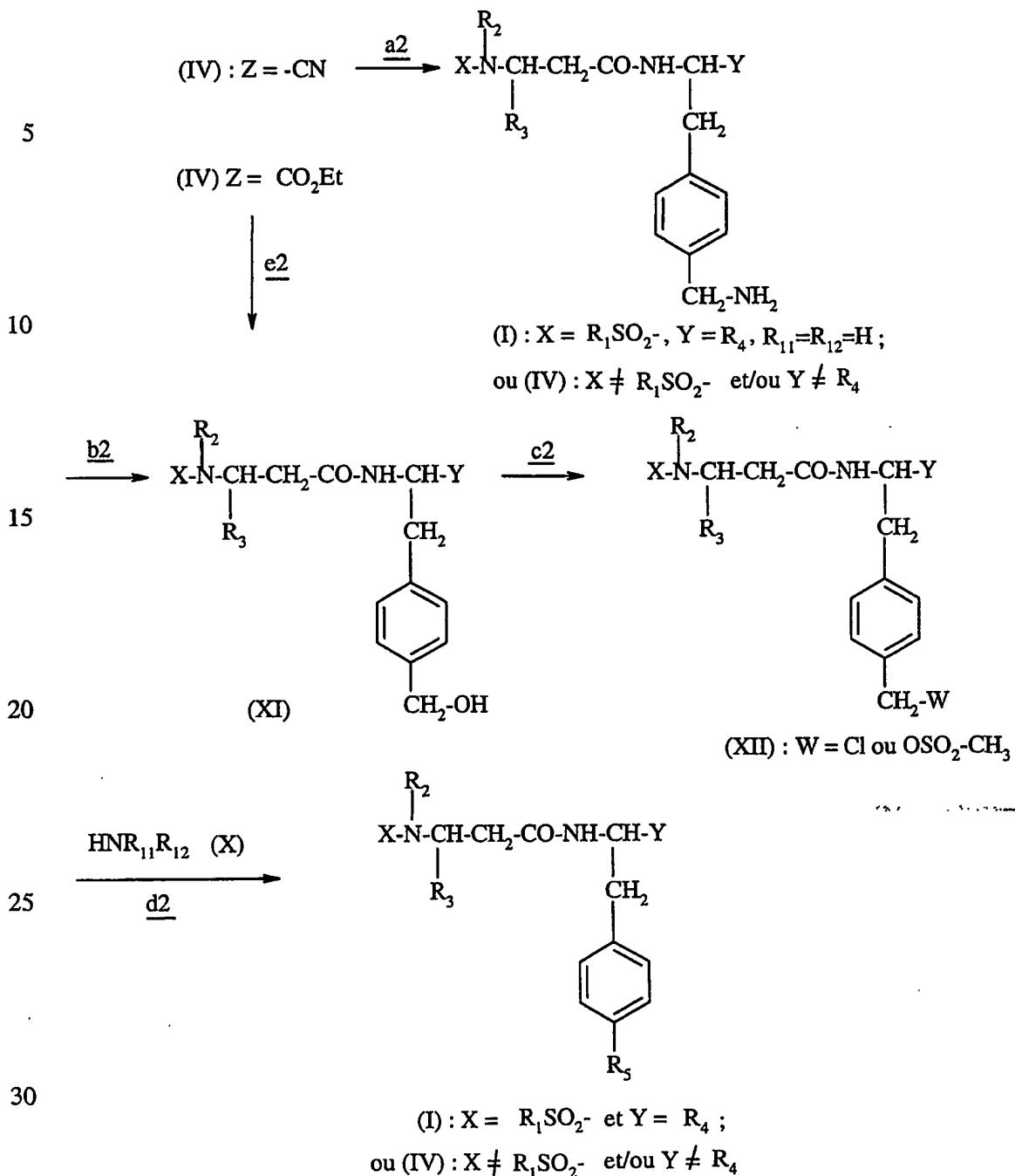


A l'étape a1 du Schéma 1, la réduction du dérivé nitrile de formule (IV) en un aldéhyde de formule (IX) s'effectue selon les méthodes connues de l'homme de l'art telle que par exemple celle décrite dans *Synth. Commun.*, 1990, 20(3), 459-467. On peut également utiliser la méthode décrite dans *Farmaco*, Ed. Sci., 1988, 43(7/8), 597-612, à la condition que dans le composé de formule (IV), X soit différent d'un groupe N-protecteur labile en milieu acide.

Puis à l'étape b1, on fait réagir un composé de formule (X) avec l'aldéhyde de formule (IX) en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant tel que le méthanol, le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane, pour former *in situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant par exemple le cyanoborohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le borohydrure de sodium.

On peut également transformer le groupe -CN en un groupe R<sub>5</sub> selon le Schéma 2 ci-après.

## SCHEMA 2



A l'étape a2 du Schéma 2, on effectue la réduction du groupe cyano selon les méthodes précédemment décrites.

35 Puis à l'étape b2, on transforme l'amine ainsi obtenue en un alcool de formule (XI) selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par action du nitrite de

sodium en milieu aqueux, dans un solvant tel que le dioxane et à une température comprise entre la température ambiante et 110°C.

A l'étape c2, on traite l'alcool de formule (XI) par le chlorure de méthanesulfonyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. On obtient ainsi un composé de formule (XII) dans laquelle W = Cl ou O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> selon les conditions opératoires utilisées.

A l'étape d2, lorsqu'on utilise un composé de formule (XII) dans laquelle W = Cl, on effectue la réaction avec le composé de formule (X) en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le N,N-diméthylformamide, l'acetonitrile, le toluène ou le propan-2-ol et à une température comprise entre la température ambiante et 100°C. Lorsqu'on utilise un composé de formule (XII) dans laquelle W = O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, on effectue la réaction avec un composé de formule (X) en présence ou non d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que l'éthanol, le N,N-diméthylformamide, l'acetonitrile, ou le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et 100°C.

A l'étape e2, on effectue une réduction de l'ester par un agent réducteur tel que NaBH<sub>4</sub> ou LiAlH<sub>4</sub> par exemple.

Un composé selon l'invention de formule (I) dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>-N(O)-R<sub>11</sub>R<sub>12</sub> est obtenu à partir du composé de formule (I) analogue dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, les autres substituants étant identiques, la réaction est effectuée par action d'un agent oxydant tel que l'acide métachloroperbenzoïque.

On obtient finalement les composés de formule (I) selon l'invention.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Lorsque les composés de formule (I) sont obtenus sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou le méthanol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane, ou dans l'acétate d'éthyle, ou dans l'acetonitrile avec une solution de l'acide choisi dans un des solvants précités, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le

maléate, le succinate, le fumarate, le naphtalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate, le para-toluènesulfonate.

5 A la fin de la réaction, les composés de formule (I) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

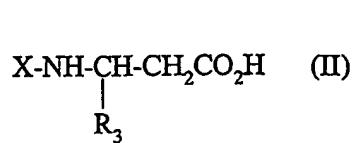
10 Les composés de formule (VI) sont connus ou préparés selon des méthodes connues. Par exemple, on prépare le chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle selon le procédé décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512. On prépare le chlorure de quinoléine-2-sulfonyle et le chlorure de 5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonyle selon le procédé décrit dans WO 97/25315. On prépare le chlorure de 6-méthoxynaphtalène-2-sulfonyle selon J. Org. Chem., 1992, 57, 2631-2641. On prépare le chlorure de 3-méthylbenzothiènyle-2-sulfonyle selon J. Het. Chem., 1988, 25, 639-641.

15 Les composés de formule (VIII) sont connus ou préparés selon des méthodes connues.

20 Les composés de formule (X) sont connus ou préparés selon des méthodes connues.

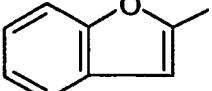
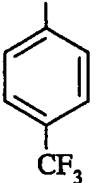
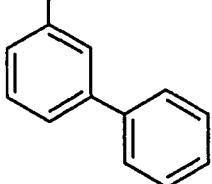
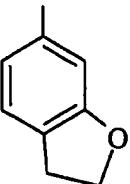
25 Les composés de formule (II) dans laquelle R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle sous forme racémique ou sous forme d'énanthiomères purs sont connus (tableau 1) ou préparés selon des méthodes connues telles que celles décrites dans WO 97/25315.

TABLEAU I



X	R <sub>3</sub>	Références
30 H		Eur. J. Med. Chem. Chim. Therap., 1992, <u>27</u> (9), 961-965
35 Boc		J. Med. Chem., 1997, <u>40</u> (26), 4308-4318

	X	R <sub>3</sub>	Références
5	H		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, <u>6</u> , 1079-1083
10	H		Biorg. Med. Chem. 1994, <u>2</u> (9), 881
15	H		Eur. J. Med. Chem. Therap., 1992, <u>27</u> (9), 961-965
20	H		Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, <u>6</u> , 1079-1083
25	H		Tetrahedron Lett., 1991, <u>32</u> (44), 6327-6328
30	H		Zh. Obshch. Khim., 1958, <u>28</u> , 213-215
35	H		Chem. Heterocycl. Compd., (Engl. Transl.) 1969, <u>5</u> , 453-456
	H		J. American. Chem. Soc., 1957, <u>79</u> , 4524-4527
	H		Tetrahedron Lett., 2000, <u>41</u> (31), 5803-5806

X	R <sub>3</sub>	Références
H		WO 97/08145
5		WO 98/40055
10		WO 97/08145
15		Tetrahedron Lett. 2000, <u>41</u> , 5803-5806

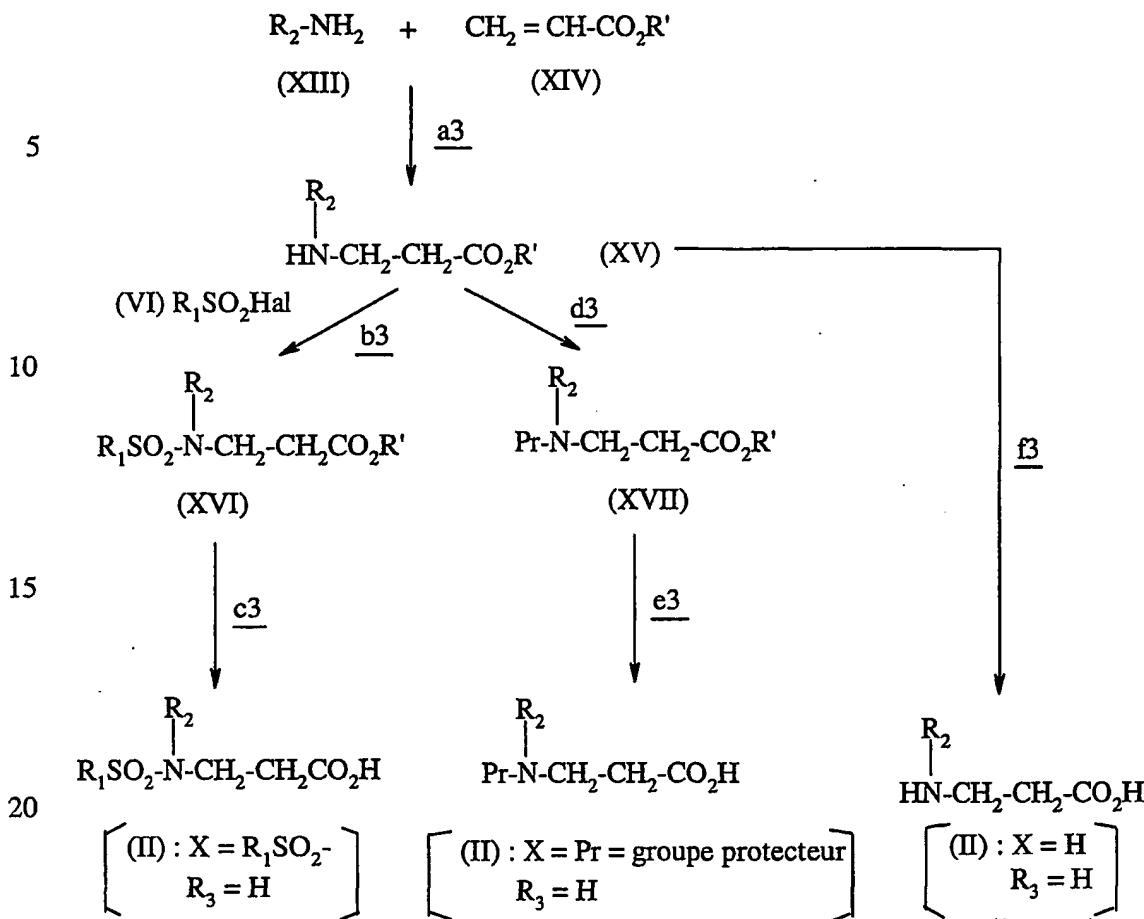
20 Les composés de formule (II) dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'hydrogène peuvent être préparés par des méthodes connues. On peut, par exemple, utiliser le procédé décrit dans le Schéma 3 ci-après dans lequel R' représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et Pr représente un groupe N-protecteur, par exemple un groupe *tert*-butoxycarbonyle ou fluorénylméthoxycarbonyle.

25

30

35

SCHEMA 3



A l'étape a3 du Schéma 3, on fait réagir un composé de formule (XIII) avec un ester de l'acide acrylique de formule (XIV) pour obtenir un composé de formule (XV). La réaction s'effectue en présence d'un acide tel que l'acide acétique et à la température de reflux du mélange réactionnel.

A l'étape b3, on fait réagir le composé (XV) avec un halogénure de sulfonyle de formule (VI), en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dioxane ou la pyridine, et à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

A l'étape c3, on hydrolyse l'ester de formule (XVI) ainsi obtenu, selon les méthodes connues de l'homme de l'art et obtient le composé de formule (II) attendu dans laquelle  $X = R_1SO_2-$ .

Alternativement, à l'étape d3, on protège l'amino-ester de formule (XV) selon les méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple par un groupe *tert*-butoxycarbonyle ou fluorénylméthoxycarbonyle.

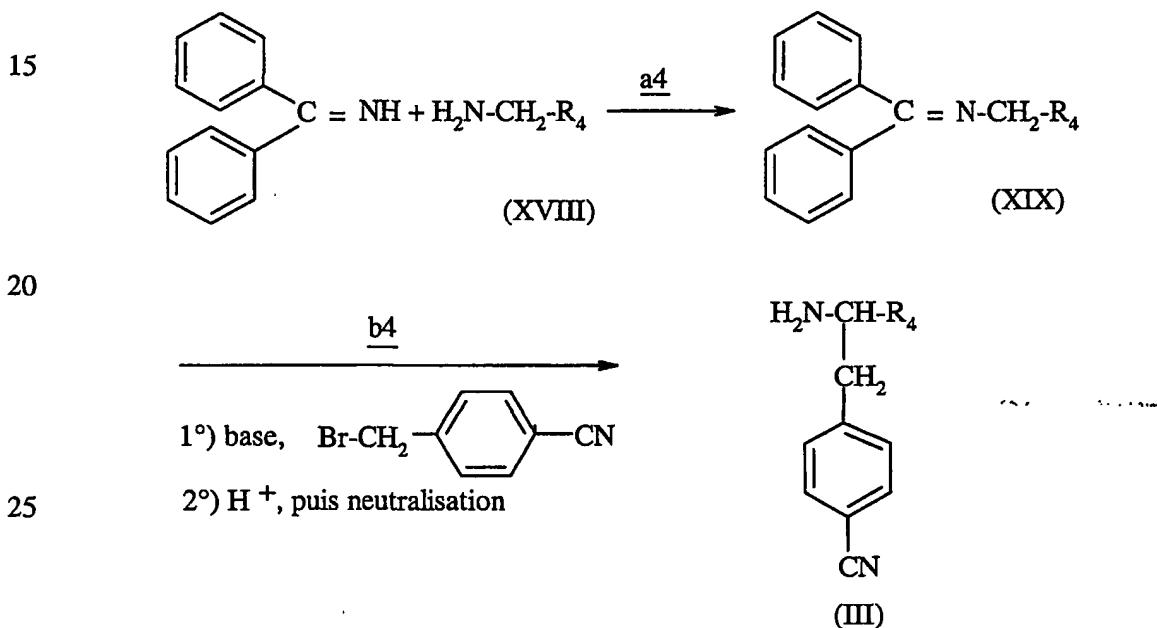
A l'étape e3, on hydrolyse l'ester de formule (XVII) ainsi obtenu selon les méthodes connues, et obtient le composé de formule (II) dans laquelle X représente un groupe protecteur.

5 Alternativement, selon l'étape f3, on hydrolyse l'ester de formule (XV) en milieu acide ou basique pour obtenir un composé de formule (II).

Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente un ( $C_1-C_4$ )alcoxycarbonyle ou un groupe  $R_4 = CONR_8R_9$  et  $Z = -CN$  sont connus ou préparés selon des méthodes connues telles que celles décrites dans WO 97/25315, EP 0 614 911 ou EP 0 236 164.

10 Les autres composés de formule (III) dans laquelle Y représente  $R_4$  et  $Z = -CN$  se préparent selon le Schéma 4 ci-après.

SCHEMA 4



A l'étape a4 du Schéma 4, on fait réagir la benzophénone imine avec une amine de formule (XVIII) pour obtenir un composé de formule (XIX). La réaction s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme ou l'acétate d'éthyle, à une température comprise entre la température ambiante et 50°C et en présence ou non d'une base telle que la triéthylamine.

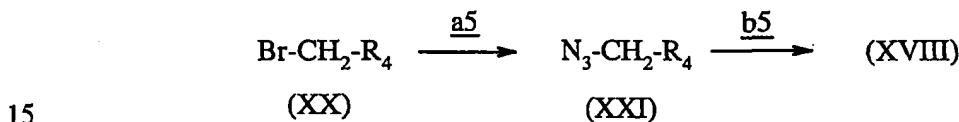
35 A l'étape b4, le composé de formule (XIX) est traité par une base forte telle que le butyllithium, le *tert*-butylate de potassium ou le diisopropylamidure de lithium pour fournir un carbanion qui est mis en réaction avec le 4-(bromométhyl)benzonitrile.

La réaction s'effectue dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -78°C et la température ambiante. Par traitement en milieu acide, on élimine le groupe N-protecteur benzhydrylidène et obtient un composé de formule (III) attendu.

5 On peut également préparer des composés de formule (XIX) selon les méthodes décrites dans Bull. Soc. Chim. Fr., 1973, 2985, 2987, 2988, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104 (3), 730 ou Tetrahedron Lett., 1996, 1137.

10 Les composés de formule (XVIII) sont connus ou préparés selon des méthodes connues. Par exemple, on peut préparer des composés de formule (XVIII) selon le Schéma 5 ci-après.

SCHEMA 5



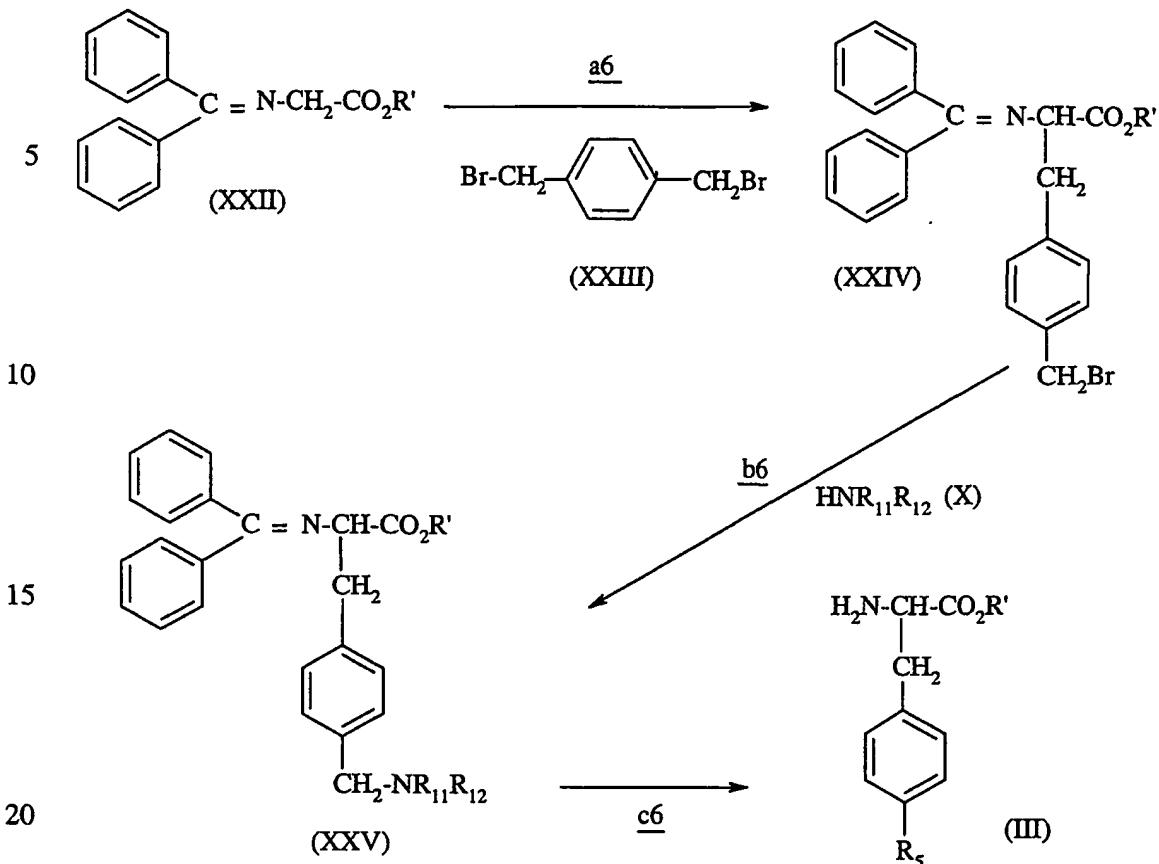
15 A l'étape a5 du Schéma 5, on fait réagir un composé de formule (XX) avec l'azidure de sodium pour obtenir un composé de formule (XXI). La réaction s'effectue dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

20 A l'étape b5, la réduction du composé de formule (XXI) en un composé de formule (XVIII) s'effectue selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Les composés de formule (XVIII) peuvent également être préparés par réduction d'un nitrile de formule R<sub>4</sub>CN, par exemple par action de LiAlH<sub>4</sub>.

25 Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcooxycarbonyle et Z représente R<sub>5</sub> tel que défini pour un composé de formule (I) se préparent selon le Schéma 6 ci-après dans lequel R' représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.

### SCHEMA 6

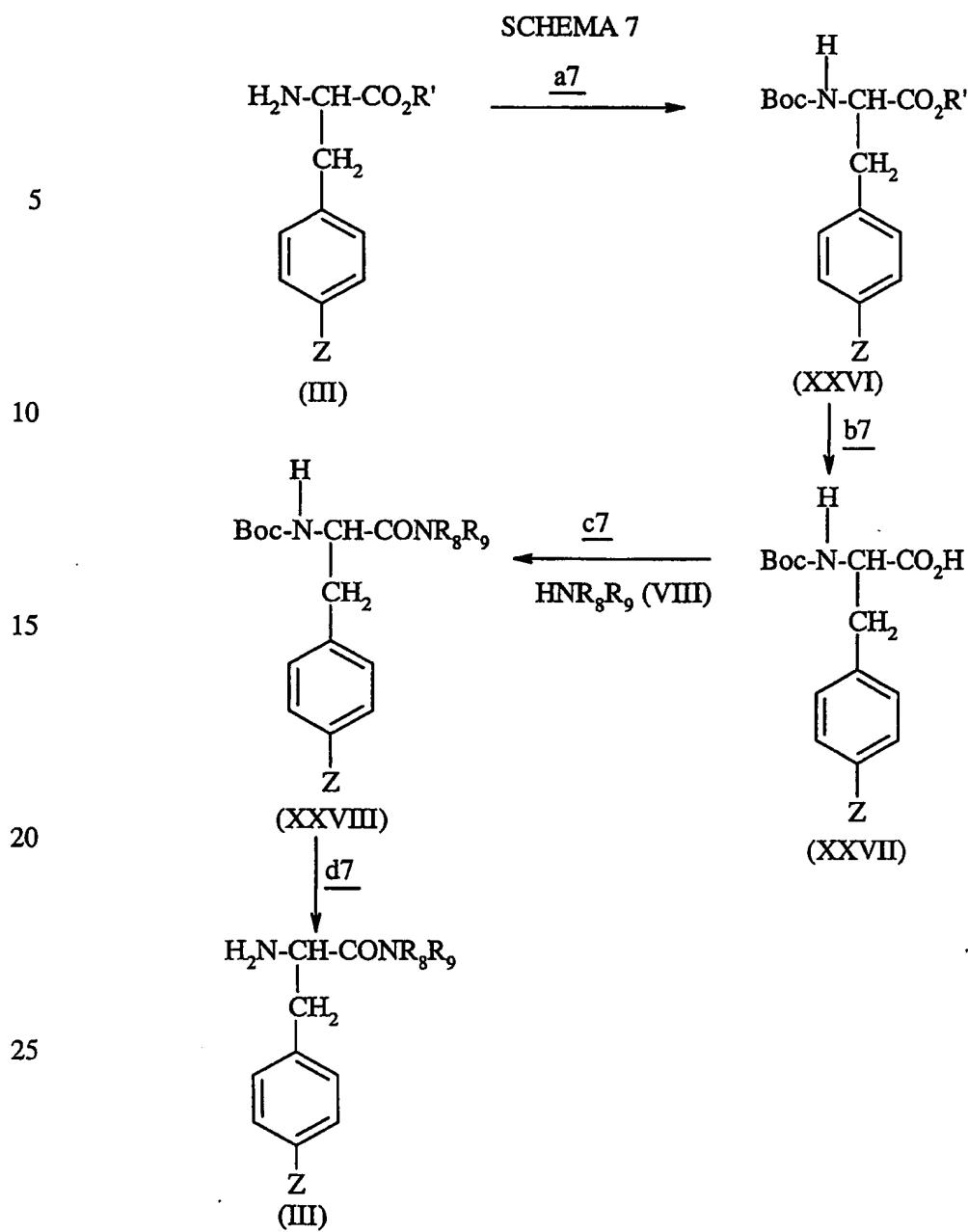


A l'étape a6 du Schéma 6, on fait réagir un composé de formule (XXII) avec l' $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xylène (XXIII) selon la méthode décrite dans *Tetrahedron Asymmetry*, 1992, 3 (5), 637-650.

25 A l'étape b6, le composé de formule (XXIV) ainsi obtenu est mis en réaction avec un composé de formule (X) pour obtenir un composé de formule (XXV). La réaction s'effectue en présence d'une base telle qu'un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (carbonate de potassium, carbonate de sodium ou bicarbonate de sodium), dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, l'acetonitrile, le dichlorométhane ou le toluène et à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

A l'étape c6, on élimine le groupe N-protecteur par action d'un acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique.

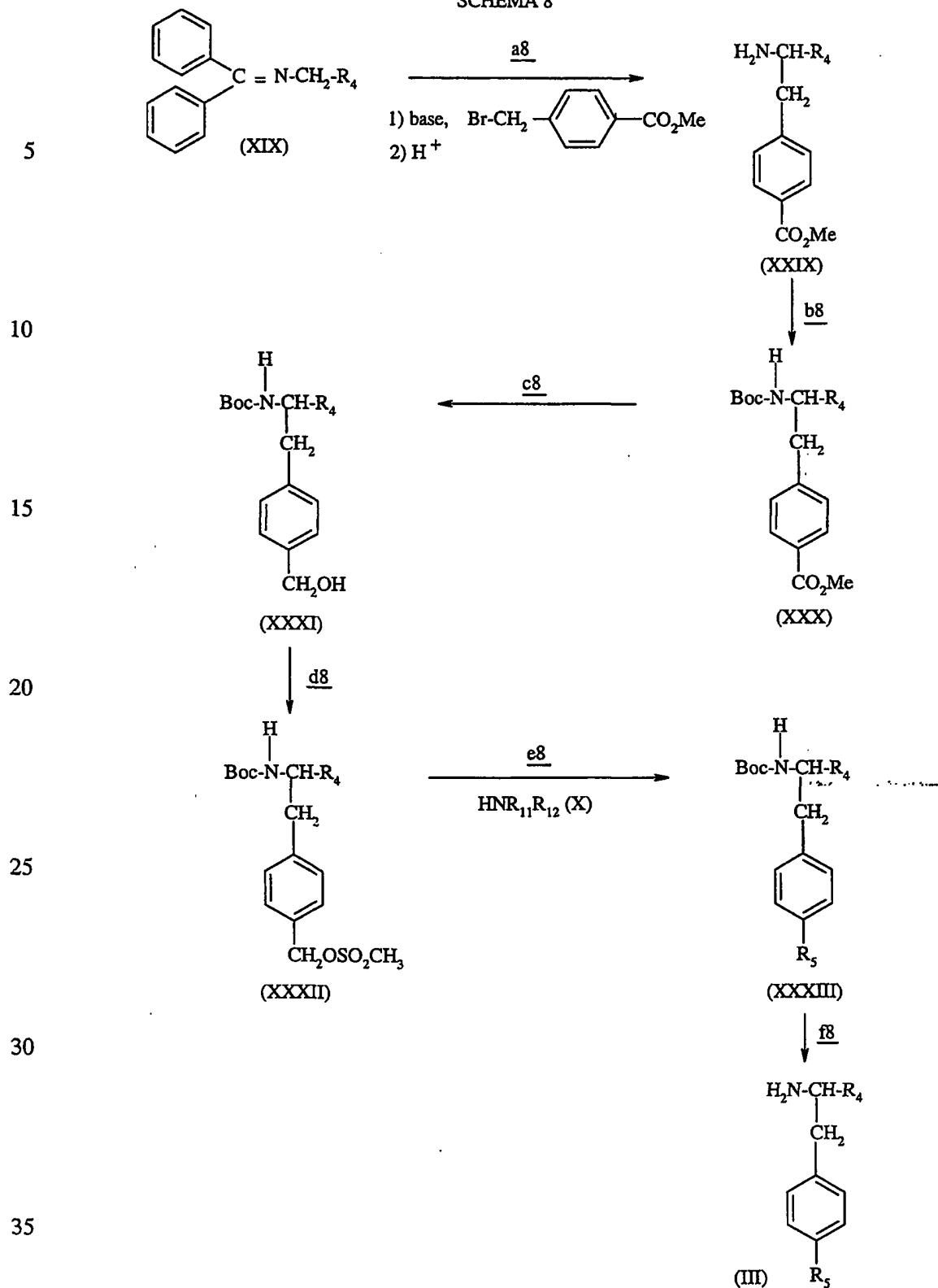
Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente  $R_4 = CONR_8R_9$ , se préparent aussi selon le Schéma 7 ci-après dans lequel R' représente un  $(C_1-C_4)$ alkyle.



A l'étape a7, on protège l'amine d'un composé de formule (III) par un groupe *tert*-butoxycarbonyle, puis on hydrolyse l'ester ainsi obtenu selon les méthodes classiques (étape b7) ; on fait ensuite réagir l'acide de formule (XXVII) ainsi obtenu avec un composé de formule (VIII) selon les méthodes précédemment décrites (étape c7) et déprotège le composé (XXVIII) obtenu en milieu acide (étape d7).

Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente R<sub>4</sub> et Z représente R<sub>5</sub> tel que défini pour un composé de formule (I) se préparent selon le Schéma 8 ci-après.

**SCHEMA 8**



5 A l'étape a8 du Schéma 8, la réaction du composé de formule (XIX) avec le 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle s'effectue en présence d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium ou le lithium diisopropylamide, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78°C et la température ambiante. Par traitement en milieu acide, on élimine le groupe protecteur benzhydrylidène.

10 A l'étape b8, on protège l'amine de formule (XXIX) par réaction avec du di-*tert*-butyldicarbonate.

15 A l'étape c8, l'ester de formule (XXX) ainsi obtenu est réduit en un alcool de formule (XXXI). La réduction s'effectue en présence d'un agent réducteur tel que l'hydrure d'aluminium lithium, le borohydrure de sodium ou l'hydrure de diisobutylaluminium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

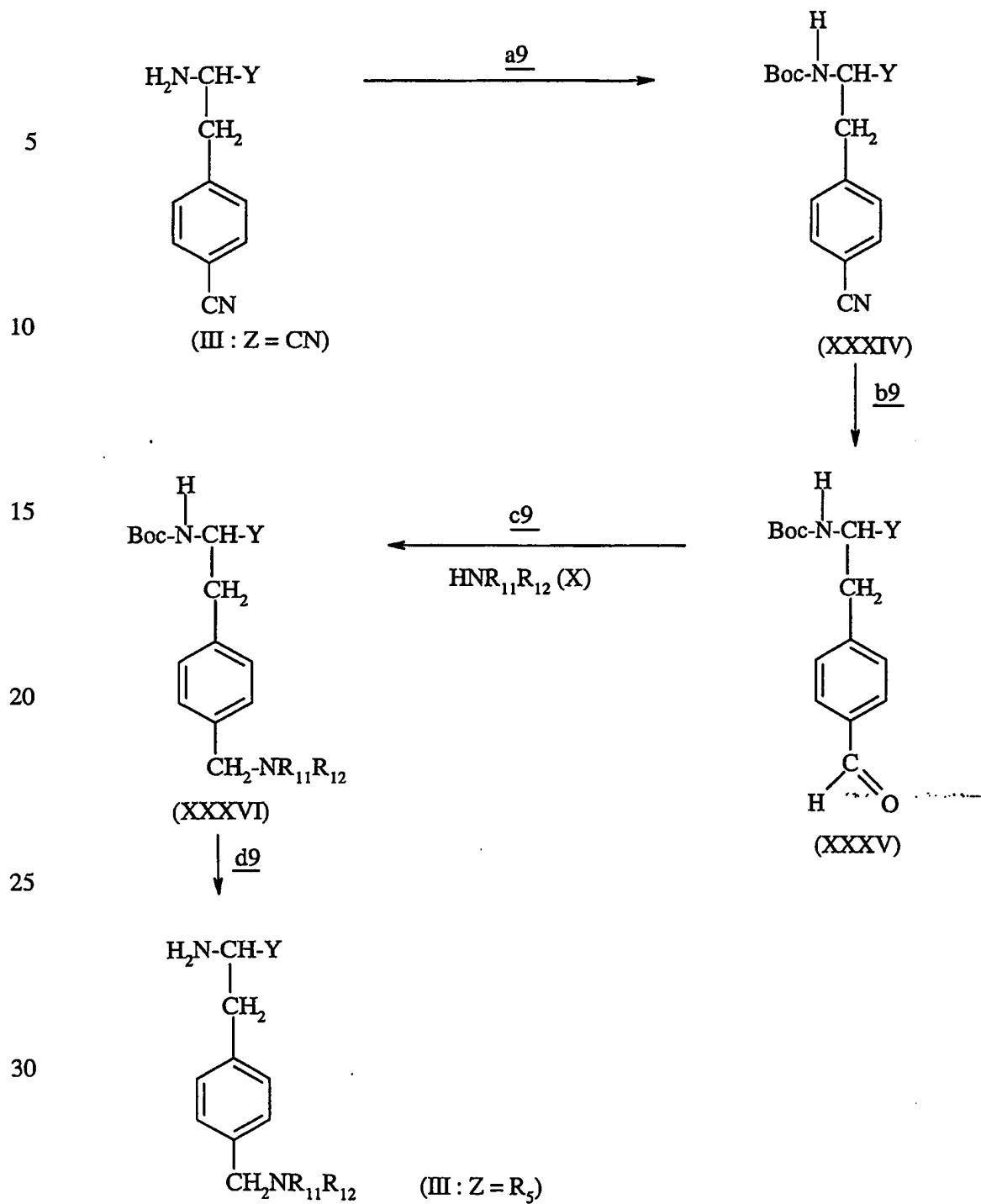
20 A l'étape d8, l'alcool de formule (XXXI) est mis en réaction à l'étape d8 avec le chlorure de méthanesulfonyle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

25 A l'étape e8, on fait réagir le composé de formule (XXXII) ainsi obtenu avec un composé de formule (X), en présence ou non d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que l'éthanol, le N,N-diméthylformamide, l'acetonitrile, le toluène ou le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et 100°C.

30 A l'étape f8, on élimine le groupe N-protecteur du composé de formule (XXXIII) ainsi obtenu par traitement en milieu acide.

35 Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente soit un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle, soit R<sub>4</sub> qui représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, un radical hétérocyclique ou un phényle non substitué ou substitué par un groupe autre qu'un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, et Z représente R<sub>5</sub> = -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, peuvent également se préparer selon le Schéma 9 ci-après :

SCHEMA 9



A l'étape a9 du Schéma 9, on protège l'amine d'un composé de formule (III) selon les méthodes conventionnelles.

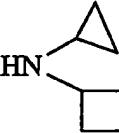
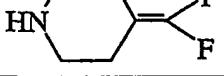
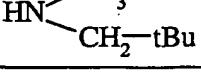
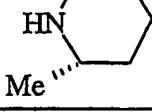
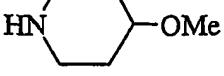
A l'étape b9, on réduit le nitrile de formule (XXXIV) en un aldéhyde de formule (XXXV) selon la méthode décrite dans Synth. Commun., 1990, 20 (3), 459-467.

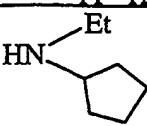
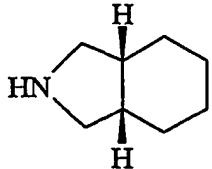
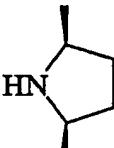
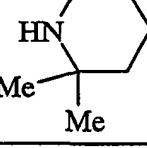
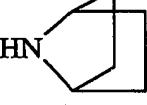
5 Puis, à l'étape c9, on fait réagir un composé de formule (X) avec l'aldéhyde de formule (XXXV) en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant tel que le méthanol, le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane pour former *in situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant, par exemple, le cyanoborohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le borohydrure de sodium.

10 Enfin à l'étape d9, on élimine le groupe N-protecteur du composé de formule (XXXVI) par traitement en milieu acide.

Les amines de formule (X) sont connues ou préparées selon des méthodes connues indiquées ci-après :

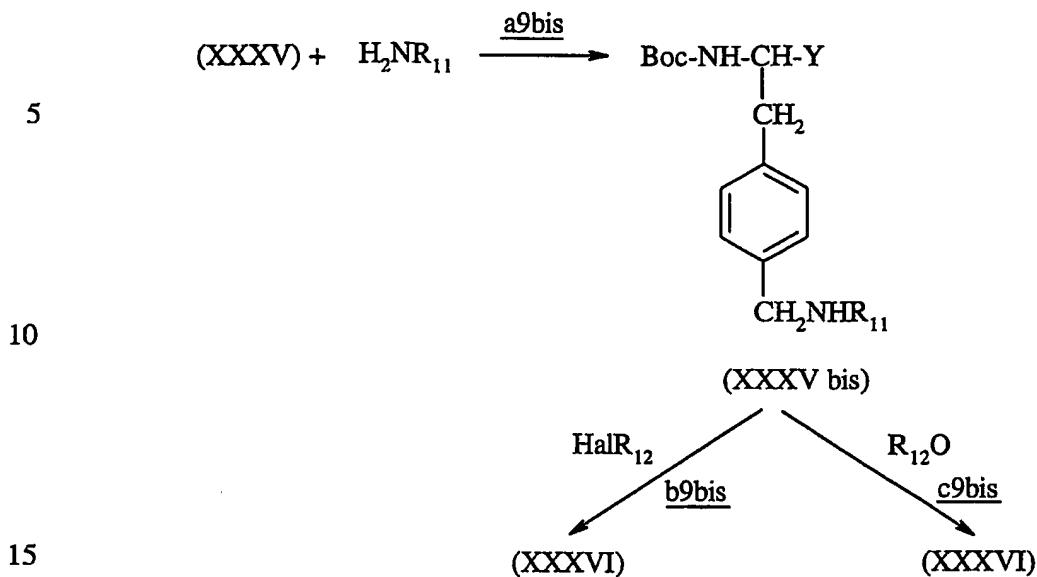
TABLEAU II

	HNR <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Références
15		J. Pharm. Sci., 1963, <u>52</u> , 1191
20		J. Org. Chem., 1979, <u>44</u> (5), 771-7
25		Chem. Pharm. Bull., 1993, <u>41</u> (11), 1971-1986
30		Chem. Pharm. Bull., 1993, <u>41</u> (11), 1971-1986
35		WO 98/22443
		J. Org. Chem., 1970, <u>35</u> (11), 3663-3666
		Synth. Commun., 1999, <u>29</u> (10), 1747-1756
		J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1984, 737-744

	HNR <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Références
5		Brevet US 2424063
10		J. Org. Chem. USSR (Engl. Trans 1), 1992, <u>28</u> (3.1), 374-380 Tetrahedron, 1999, <u>55</u> (31), 9439-9454
15		J. Amer. Chem. Soc., 1955, <u>77</u> , 4100-4102
20		WO 95/22547 WO 94/03437
25		Chem. Ber., 1991, 791-801

On peut également transformer un composé de formule (XXXV) en un composé de formule (XXXVI) selon le Schéma réactionnel suivant :

### **SCHEMA 9 (bis)**



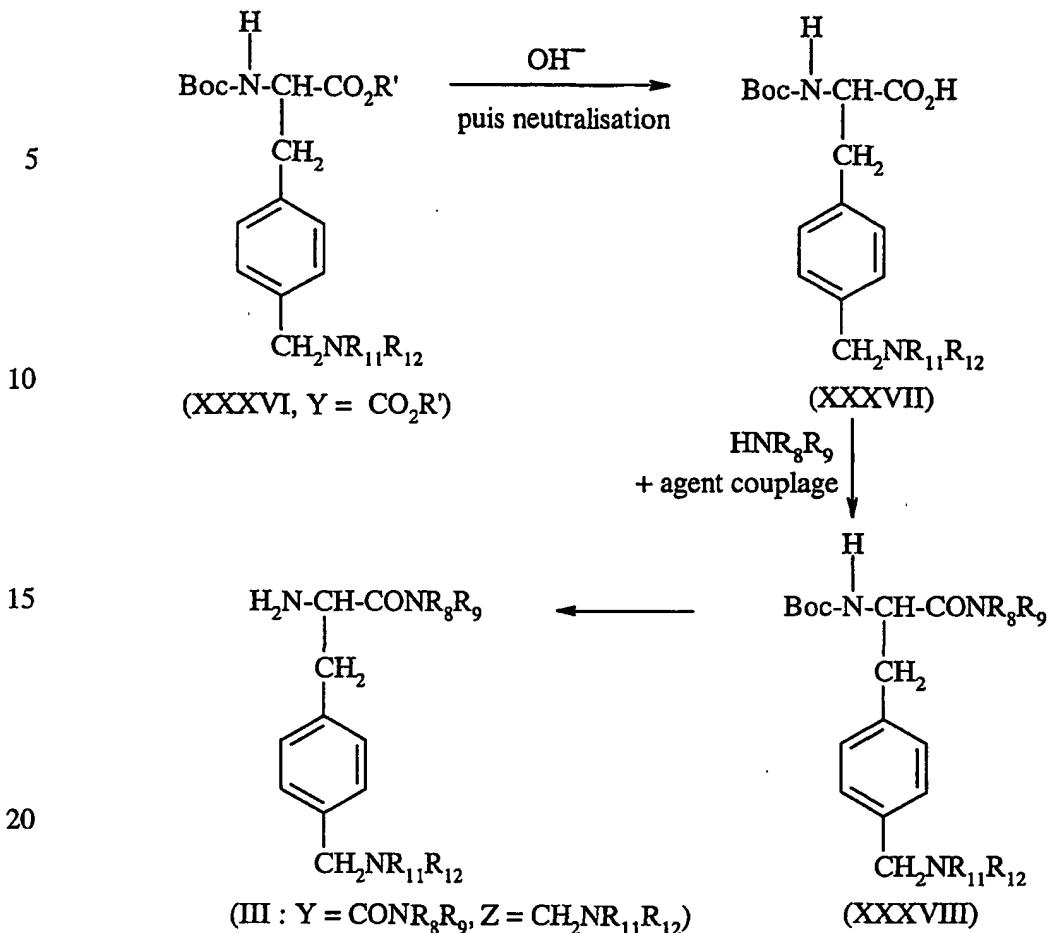
A l'étape a9bis, on effectue une amination réductrice en présence d'un agent réducteur tel que  $\text{NaHB(OAc)}_3$ . Ensuite, soit l'on procède à une alkylation par un halogénure d'alkyle, par exemple un iodure (étape b9bis), soit l'on procède à une nouvelle amination réductrice en faisant agir un dérivé carbonylé de formule  $\text{R}_{12}\text{O}$  (étape c9bis),  $\text{R}_{12}\text{O}$  représentant une dialkylcétone ou un alkylaldehyde. Ainsi par exemple, en traitant par l'acétone un composé (XXXVbis) dans lequel  $\text{R}_{11}$  est cyclopropyle, on obtient un composé (XXXVI) dans lequel  $\text{R}_{11}$  est cyclopropyle et  $\text{R}_{12}$  est isopropyle.

25 Dans le cas où Y représente un groupe alcoxycarbonyle, on peut préparer un composé (III) dans lequel Y représente un groupe  $\text{CONR}_8\text{R}_9$  selon le Schéma 10 ci-après :

30

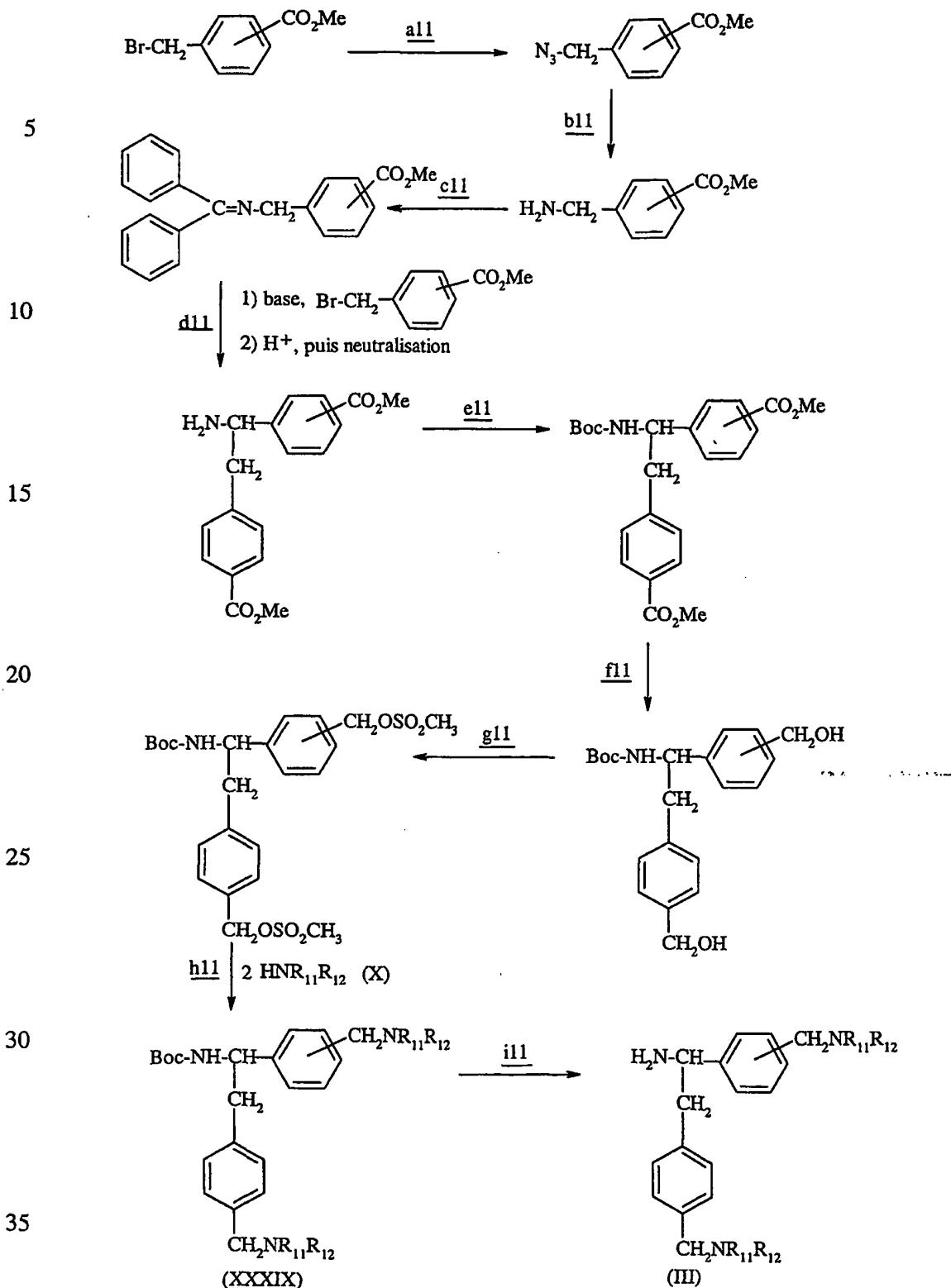
35

SCHEMA 10



Les composés de formule (III) dans laquelle Y représente un phényle substitué par  
un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> et Z représente R<sub>5</sub> = -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, se préparent selon le  
Schéma 11 ci-après :

SCHEMA 11



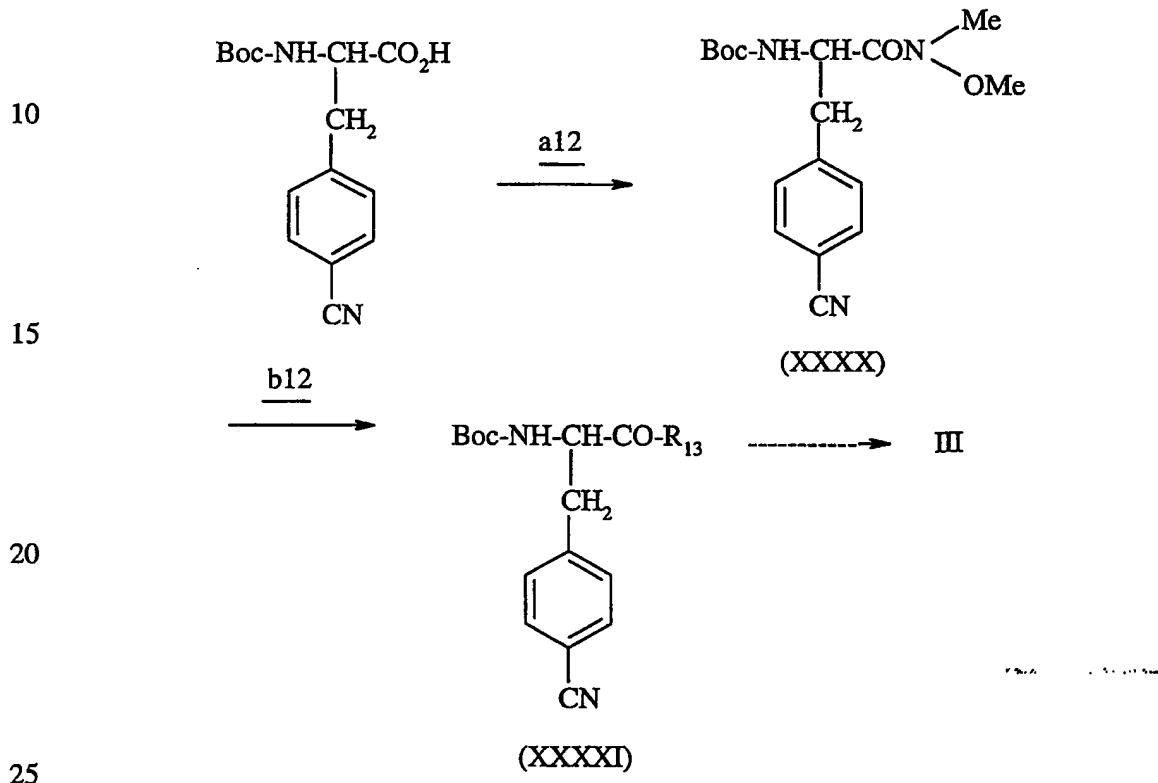
Les étapes a11 et b11 s'effectuent selon les méthodes décrites au Schéma 5.

L'étape c11 s'effectue selon le procédé décrit à l'étape a4 du Schéma 4.

Les étapes d11 à j11 s'effectuent selon les procédés décrits aux étapes a8 à f8 du Schéma 8.

5 Les composés de formule (III) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un groupe COR<sub>13</sub> peuvent être préparés selon le schéma ci-après.

SCHEMA 12



A l'étape a12, on fait agir le chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine en présence d'un agent de couplage et à l'étape b12 on ajoute le dérivé lithié du composé R<sub>13</sub>H préparé par action du butyllithium sur le composé R<sub>13</sub>H. On procède ensuite selon les étapes b9, c9 et d9 du schéma 9 pour obtenir un composé de formule (III) à partir du composé de formule (XXXXI).

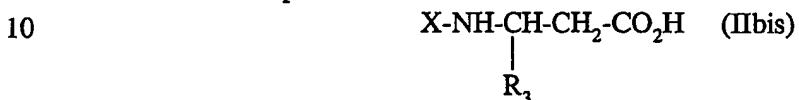
30 Les composés de formule (III) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un groupe CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> sont préparés par action du réactif de Lawesson sur un composé analogue de formule (III) dans laquelle R<sub>4</sub> représente un groupe CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et les autres substituants sont identiques (*Tetrahedron*, 1985, **41** (22), 5061-5087).

35 Les composés de formule (III) optiquement purs peuvent être préparés en dédoublant les racémiques par des méthodes classiques telles que celle utilisant des

agents optiquement actifs ou des enzymes. Par exemple, lorsque dans un composé de formule (III), Y représente un groupe  $\text{-CONR}_8\text{R}_9$  ou un  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxycarbonyle et Z = CN, on peut utiliser les méthodes décrites dans WO 97/25315 ; lorsque dans un composé de formule (III), Y représente un pyridyle et Z = CN, on peut utiliser les méthodes décrites dans Tetrahedron, 1995, 51/46, 12731-12744 ou dans Synthesis, 1996, N° 8, 991-996.

Parmi les composés de formule (II) et (III), certains sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de l'invention.

### **Les composés de formule :**

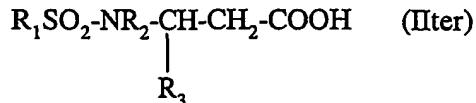


dans laquelle :

- X représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur ;
- R<sub>3</sub> représente un radical hétérocyclique choisi parmi : (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-isopropylphényle, 3-trifluorométhoxyphényle, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 1-benzofuran-6-yle, 1-benzofuran-4-yle, 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énanthiomères purs ;  
20 sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention.

## Les composés de formule :



25 dans laquelle :

30 - R<sub>1</sub> représente un phénylvinyle ; un hétérocycle choisi parmi quinolyde, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits hétérocycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub> identiques ou différents ;

35 - R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>3</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>7</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle ; benzothiophèn-5-yle ; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ;

1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; 1-benzofuran-6-yle ; 1-benzofuran-4-yle ; 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle ; 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;

- 5 - ou bien R<sub>2</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un benzo[1,3]dioxol-5-yle ; un pyridyle ; un indanyle ; et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- 10 - R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ; ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énanthiomères purs, sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule :



dans laquelle :

- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe COR<sub>13</sub> ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -CH<sub>2</sub>N(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cylcoalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-

1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 4-méthoxypipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;

- R<sub>10</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe-CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;

- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;

10 - ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1H-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène ;

15 - R<sub>13</sub> représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ;

20 ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme de racémiques ou d'énantiomères purs, sont nouveaux et font partie de l'invention.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B<sub>1</sub> de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 en utilisant une technique proche de celle décrite par K.H. Schneck et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 277-282. Dans ce test, l'affinité de la [des-Arg<sup>9</sup>] bradykinine est comprise entre 10<sup>-6</sup>M et 10<sup>-7</sup>M, celle de la [des-Arg<sup>10</sup>]kallidine est 2.10<sup>-9</sup>M ; et les composés de l'invention présentent une affinité allant jusqu'à 10<sup>-9</sup>M.

L'affinité est exprimée en termes de CI<sub>50</sub>, la CI<sub>50</sub> étant la concentration qui inhibe à 50 % la liaison spécifique du ligand tritié [des-Arg<sup>10</sup>]kallidine aux récepteurs des cellules MRC5.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs B<sub>2</sub> de la bradykinine a été mesurée sur des suspensions de membranes de cellules MRC5 selon une technique proche de celle décrite par D.G. Sawutz et al., dans Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315. Dans ce test, l'affinité de la bradykinine exprimée en termes de CI<sub>50</sub> est voisine de 10<sup>-9</sup>M alors que les composés de l'invention ne présentent pas d'affinité pour les récepteurs B<sub>2</sub> de la bradykinine à la concentration de 10<sup>-6</sup>M.

5 L'effet antagoniste des composés selon l'invention a été mesuré *in vitro* par l'inhibition de la contraction de l'aorte thoracique de lapin provoquée par l'administration de la [des-Arg<sup>9</sup>]bradykinine, après une préincubation du tissu pendant 20 heures dans du tampon de Krebs saturé en mélange CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>, suivant une adaptation de la technique décrite par L. Levesque et al. Br. J. Pharmacol., 1993, 109, 1254-1262.

10 L'effet antagoniste des composés selon l'invention a été également mesuré sur la libération de [<sup>3</sup>H]inositol phosphate par des fibroblastes MRC5 en culture : après incorporation de [<sup>3</sup>H]myoinositol pendant 48 heures, suivant la technique décrite par F. Oury Donat et al., J. Neurochem., 1994, 62, (4), 1399-1407. L'effet antagoniste est exprimé par la pourcentage d'inhibition de la libération de [<sup>3</sup>H]inositol phosphate provoquée par la [des-Arg<sup>10</sup>]kallidine à 10<sup>-8</sup>M, sur des fibroblastes MRC5 préincubés pendant 4 heures en présence d'IL<sub>1</sub>β à 0.5 µg/ml.

15 L'absorption intestinale des composés selon l'invention a été étudiée *in vitro* sur le modèle de monocouche de cellules CACO-2, suivant une adaptation de la technique décrite par T. Lindmark et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1995, 275 (2), 958-964.

Par ailleurs, plusieurs composés selon l'invention ont été étudiés *in-vivo* sur des modèles animaux.

20 L'effet antinociceptif a été vérifié sur un modèle de douleur neuropathique chez le rat après administration d'un composé selon l'invention à la dose de 30 mg/kg per os (selon le protocole décrit dans Pain, 2000, 86, 265-271).

On a observé qu'un composé selon l'invention, à la dose de 1 à 30 mg/kg per os, inhibe la phase tardive de la nociception induite par la formaline chez la souris (Pain, 1987, 203-114) ; ceci est le signe d'une action sur la douleur inflammatoire.

25 Un modèle d'hyperalgie thermique induite par irradiation UV chez le rat (Brit. Med. J., 1993, 110, 1441-1444) a permis de mettre en évidence les effets anti-hyperalgiques d'un composé selon l'invention à la dose de 1 à 3 mg/kg per os.

30 Les composés selon l'invention pourront être utiles pour le traitement ou la prévention de nombreuses pathologies, en particulier les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques (Drug News and Perspectives, 1994, 10 (7), 603-611), l'inflammation neurogénique, la douleur (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198), les douleurs chroniques, les neuropathies, le choc septique, les brûlures (Pain, 1993, 53, 191-197), les plaies, les maladies des voies respiratoires, l'asthme, le syndrome de réponse inflammatoire systémique, l'oedème (Brit. J. Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013), l'oedème cérébral, l'angiogénèse (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17), le diabète infectieux de type I (Abst. 14th Intern.

Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995), la vasculopathie diabétique, l'hypertrophie ventriculaire, la fibrose pulmonaire et la sclérose progressive systémique.

A titre d'exemple on peut citer :

5 - l'inflammation, les douleurs osseuses, les douleurs musculaires, les douleurs articulaires, les douleurs faciales, les fibromyalgies, les hyperalgies, les douleurs liées au cancer, les douleurs périopératoires, les douleurs menstruelles, les maux de tête, les maux de dents, les douleurs gynécologiques, les migraines ;

10 - l'hyperactivité des voies respiratoires dans l'asthme, l'asthme atopique ou non-atopique, l'asthme allergique ou non-allergique, la bronchite, la pneumoconiose, les maladies chroniques obstructives des voies respiratoires, la pleurésie, les maladies chroniques obstructives pulmonaires, les rhinites d'origine virale ou allergique ;

15 - la résistance post-capillaire, le diabète, la vasculopathie diabétique, les symptômes diabétiques associés à l'insulite (par exemple : hyperglycémie, diurèse, protéinurie) ;

- le choc septique ;
- la maladie d'Alzheimer, les traumatismes crâniens ;
- l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires des articulations, l'athérosclérose, la sclérose en plaques ou sclérose multiple ;

20 - les maladies des voies digestives, les maladies des voies urinaires, la cystite, la pancréatite, la néphrite, l'entérocolite, la colite ulcérale, le syndrome du colon irritable, la maladie de Crohn, les maladies du foie ;

- les pathologies du système oculaire, l'uveite, la rétinite, le glaucome ;
- les maladies de la peau telle que les maladies atopiques, l'eczéma, le psoriasis, les dermatites, les démangeaisons ;

25 - la perte des cheveux.

Par ailleurs, les composés de l'invention sont utiles pour leur effet antiprolifératif des cellules cancéreuses ; leur action sur les maladies neurodégénératives, la dégénérescence de la myeline, les maladies dégénératives d'origine virale ; leur effet cardioprotecteur.

De plus, les composés de l'invention sont utiles comme relaxants musculaires, relaxant des muscles lisses, des spasmes du tractus gastrointestinal et le l'utérus.

Plus généralement les composés selon l'invention peuvent être utiles pour le traitement ou la prévention de toutes les pathologies où la bradykinine joue un rôle déterminant désignées ci-après les pathologies bradykinine-dépendantes.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

5 Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

10 Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou l'un de ses sels et /ou solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes 25 d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

30 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhenate de glycérol, le stéaryl fumarate de sodium.

35 Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

5 Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

10 On obtient une préparation en gélule par simple mélange du principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être molles ou dures, pelliculées ou non de manière à avoir une activité flash, prolongée ou retardée (par exemple par une forme entérique).

15 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

20 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion, des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthyléneglycols.

25 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propyléneglycol ou le butyléneglycol.

30 Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthyléneglycol ou le propyléneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

35 Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique.

5 Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

10 Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine, méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

15 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15 Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

20 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

25 Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des composés de formule (I) ci-dessus ou d'un de leurs sels et/ou solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus. Par exemple, une composition pharmaceutique selon la présente invention peut contenir un antagoniste des récepteurs B<sub>2</sub> de la bradykinine associé à un composé selon la présente invention.

30 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou l'un de leurs sels et/ou solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la bradykinine et les récepteurs B<sub>1</sub> sont impliquées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I) ou de l'un de leurs sels et/ou solvats ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

Dans les Préparations et dans les EXEMPLES, on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique  
éther iso : éther diisopropylique  
DCM : dichlorométhane  
DMF : N,N-diméthylformamide  
DMSO : diméthylsulfoxyde  
AcOEt : acétate d'éthyle  
THF : tétrahydrofurane  
AcOH : acide acétique  
TFA : acide trifluoroacétique  
TEA : triéthylamine  
DIPEA : diisopropyléthylamine  
DMAP : 4-diméthylaminopyridine  
DCE : dichloroéthane  
DCC : 1,3-dicyclohexylcarbodiimide  
DCU : dicyclohexylurée  
TBTU : O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate  
Boc : *tert*-butoxycarbonyle  
(Boc)<sub>2</sub>O : di-*tert*-butyldicarbonate  
Penicilline amidase commercialisée par SIGMA  
Alcalase commercialisée par NOVO  
Séphadex<sup>®</sup> LH 20 : commercialisée par PHARMACIA  
BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium  
TBTU : benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-téraméthyluronium tétrafluoroborate  
tampon KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : solution de 16,66 g de KHSO<sub>4</sub> et 32,32 g de K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans 1 litre d'eau  
éther chlorhydrique : solution saturée d'HCl gaz dans l'éther diéthylique  
F : point de fusion

TA : température ambiante

Sauf indication contraire, les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton sont enregistrés à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub> contenant éventuellement du TFA, la référence est placée sur le DMSO qui se situe à 2,50 ppm du tétraméthylsilane. Les déplacement chimiques δ sont indiqués en ppm.

s : singulet ; se : singulet élargi ; sd : singulet dédoublé ; d : doublet ; de : doublet élargi ; dd : doublet dédoublé ; t : triplet ; qd : quadruplet ; qt : quintuplet ; mt : multiplet ; m : massif ; sp septuplet.

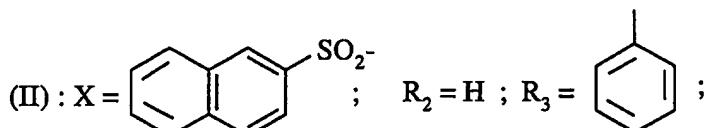
Lorsque seule l'indication RMN apparaît dans la présente description, cela signifie que le spectre RMN enregistré dans les conditions ci-dessus est conforme à la structure attendue.

Les spectres de masse indiquent la valeur MH<sup>+</sup>.

#### PREPARATIONS

##### Préparation 1.1

Acide 3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionique.

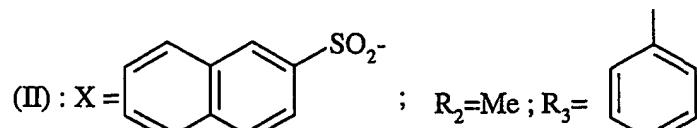


On dissout 4,13 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans un mélange de 100 ml de dioxane et 25 ml de NaOH 1N, ajoute par portions 5,6 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant le pH = 10,5-10,8 par addition de NaOH 1N et laisse 2 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel par addition de 400 ml d'eau, acidifie à pH = 2 par ajout d'HCl 2N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,33 g du produit attendu après trituration dans l'heptane et séchage sous vide, F = 126 - 129°C.

RMN : δ (ppm) : 2,55 - 2,70 : mt : 2H ; 4,70 : t : 1H ; 6,85 - 8,15 : m : 12H.

##### Préparation 1.2

Acide 3-[méthyl-(naphtalène-2-sulfonyl)amino]-3-phénylpropionique.



A) Acide 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phénylpropionique.

A un mélange de 8,3 g d'acide 3-amino-3-phénylpropionique dans 35 ml d'eau et 5 ml de dioxane, on ajoute 8,3 ml de triéthylamine puis, en 30 minutes, une solution

de 12,8 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 25 ml de dioxane et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 2,5 par ajout d'HCl 2N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 12,4 g du produit attendu.

5           B) Acide-3-(N-*tert*-butoxycarbonyl-méthylamino)-3-phénylpropionique.

A un mélange de 0,795 g du composé obtenu à l'étape précédente et de 0,62 ml d'iodure de méthyle dans 10 ml de THF, on ajoute par portions 0,27 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel à l'AcOEt, ajoute de l'eau et acidifie à pH = 2 par ajout d'HCl 1N. Après décantation, on lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,82 g du produit attendu.

10           C) Acide 3-(méthylamino)-3-phénylpropionique, trifluoroacétate.

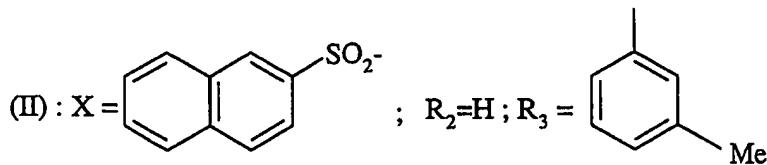
15           On laisse 55 minutes sous agitation à TA, un mélange de 0,81 g du composé obtenu à l'étape précédente et 12 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans l'éther, ajoute de l'heptane jusqu'à précipitation, décante le solvant et sèche la gomme obtenue. On obtient 0,86 g du produit attendu sous forme de mousses.

20           D) Acide 3-[méthyl-(naphtalène-2-sulfonyl)amino]-3-phénylpropionique

25           A un mélange de 0,85 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de dioxane, on ajoute 5 ml de NaOH 1N, puis par portions 0,698 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant le pH = 10-11 par ajout de NaOH 1N et laisse 2 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 2 par ajout d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,65 g du produit attendu sous forme de cire.

30           Préparation 1.3

Acide 3-(3-méthylphényle)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique



A) Acide 3-amino-3-(3-méthylphényl)propionique

5 A un mélange de 10,4 g d'acide malonique et 15,4 g d'acétate d'ammonium dans 150 ml de 2-méthoxyéthanol, on ajoute 11,8 ml de 3-méthylbenzaldéhyde et chauffe à 80° C pendant une nuit. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche. On obtient 6,8 g du produit attendu.

10 RMN : δ (ppm) : 2,25 : s : 3H ; 2,80 à 3,05 : mt : 2H ; 4,55 : t : 1H ; 7,10 à 7,30 : m : 4H.

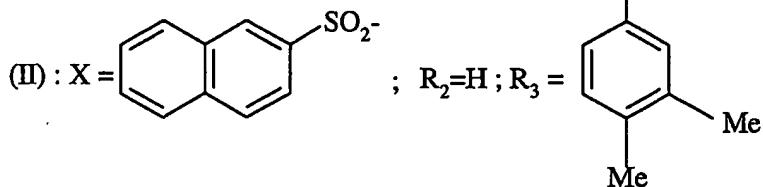
B) Acide 3-(3-méthylphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique

15 A une suspension de 1,79 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de dioxane, on ajoute 10 ml de NaOH 1N puis, par petites fractions, 2,26 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant le pH = 10,5-12 par ajout de NaOH 1N et laisse 2 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel à l'eau, lave la phase aqueuse à l'AcOEt, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl 6N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,37 g du produit attendu après cristallisation dans l'heptane.

Préparation 1.4

Acide-3-(3,4-diméthylphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

20



25

A) Acide 3-amino-3-(3,4-diméthylphényl)propionique,chlorhydrate.

30

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g de 3,4-diméthylbenzaldéhyde, 3,88 g d'acide malonique et 5,74 g d'acétate d'ammonium dans 50 ml d'EtOH. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé et le lave à l'EtOH. On reprend le précipité dans un mélange DCM/HCl 1N, filtre un insoluble, décante le filtrat et concentre sous vide la phase aqueuse acide jusqu'à début de précipitation, refroidit à 0° C et essore le précipité formé. On reprend le précipité dans un mélange DCM/MeOH (6/4 ;v/v), sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide les solvants. On reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé après trituration. On obtient 3,01 g du produit attendu, F = 192° C (déc.).

35

B) Acide-3-(3,4-diméthylphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

A un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 17,4 ml de NaOH 1N dans 20 ml de dioxane, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,98 g de chlorure

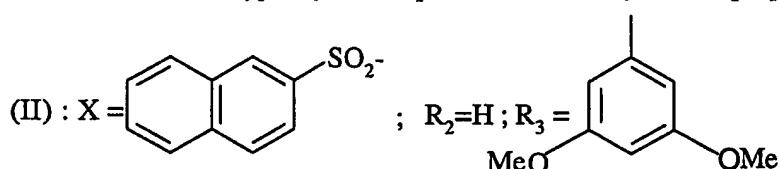
de naphtalène-2-sulfonyle dans 15 ml de dioxane et laisse une nuit sous agitation à TA. On neutralise le mélange réactionnel à pH = 7 par ajout d'HCl 1N et concentre sous vide. On reprend le résidu dans un mélange AcOEt/NaHCO<sub>3</sub> saturée, essore le précipité formé, le reprend dans un mélange DCM/HCl 1N, sèche la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> après décantation et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,66 g du produit attendu, F = 122° C (déc.).

5

### Préparation 1.5

Acide 3-(3,5-diméthoxyphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

10



15

#### A) Acide 3-amino-3-(3,5-diméthoxyphényle)propionique.

20

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g de 3,5-diméthoxybenzaldéhyde, 3,13 g d'acide malonique et 4,64 g d'acétate d'ammonium dans 50 ml d'EtOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, filtre un insoluble, lave le filtrat au DCM et concentre sous vide la phase aqueuse. On reprend le résidu à l'eau et concentre sous vide à nouveau. On reprend le résidu à l'EtOH et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,96 g du produit attendu.

25

#### B) Acide 3-(3,5-diméthoxyphényle)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

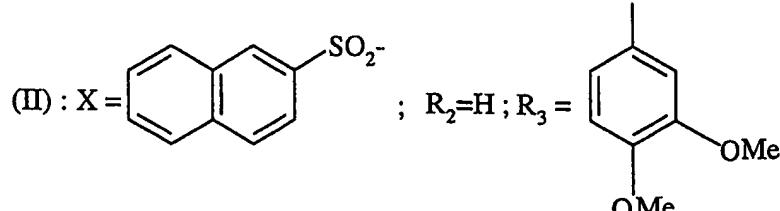
25

A un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 4,5 ml de NaOH 1N dans 15 ml de dioxane, on ajoute par portions 1,01 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel à l'eau, lave à l'AcOEt, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout de HCl concentré, extrait à l'éther, lave la phase organique par HCl 1N, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,41 g du produit attendu, F = 190° C.

### Préparation 1.6

Acide 3-(3,4-diméthoxyphényle)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

30



35

#### A) Acide 3-amino-3-(3,4-diméthoxyphényle)propionique,chlorhydrate.

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g de 3,4-diméthoxybenzaldéhyde, 3,131 g d'acide malonique et 4,64 g d'acétate d'ammonium dans 50 ml d'EtOH. Après refroidissement à TA, on essore le précipité formé. On reprend le précipité à l'eau, acidifie à pH = 2 par ajout de HCl 1N, lave la phase aqueuse au DCM et la concentre sous vide. On reprend le résidu à l'eau et concentre à nouveau sous vide. On reprend le résidu à l'EtOH et évapore sous vide. On obtient 2,99 g du produit attendu.

5

B) Acide 3-(3,4-diméthoxyphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

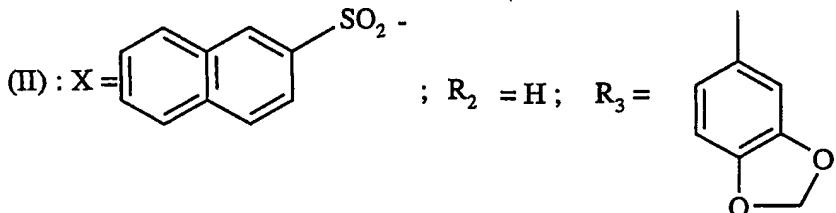
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B) de la préparation 1.5 à partir de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et 7,65 ml de NaOH 1N dans 15 ml de dioxane. On obtient 1,33 g du produit attendu.

10

#### Préparation 1.7

Acide 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

15



20

A) Acide 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans Biorg. Med. Chem., 1994, 2 (9), 881.

25

B) Acide 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

30

A une suspension de 2,16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de dioxane, on ajoute NaOH 1N jusqu'à pH = 11,8 puis, par petites fractions, 2,33 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et laisse 2 heures sous agitation à TA en maintenant le pH = 10,5 - 11,5 par ajout de NaOH 1N. On dilue le mélange réactionnel par un égal volume d'eau, lave à l'AcOET, acidifie la phase aqueuse à pH = 1,5 par ajout d'HCl 6N, extrait à l'AcOET, lave la phase organique par un tampon KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,9 g du produit attendu après cristallisation dans l'heptane, F = 173 - 175 °C.

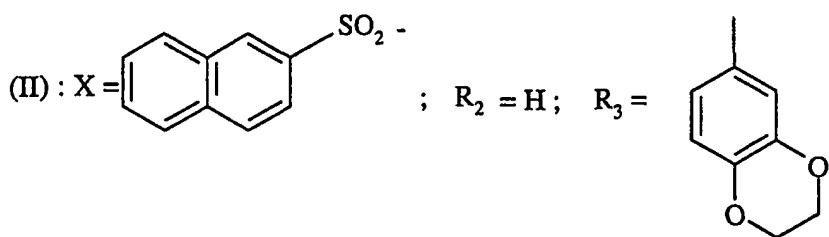
RMN : δ (ppm) : 2,45-2,60 : mt : 2H ; 4,65 : qd : 1H ; 5,40-5,70 : mt : 2H ; 6,45-6,65 : mt : 3H ; 7,55-7,75 : mt : 3H ; 7,90-8,10 : mt : 4H ; 8,35 : de : 1H.

35

#### Préparation 1.8

Acide 3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

5



A) Acide 3-amino-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)propionique.

On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 5 g de 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine-6-carbaldéhyde, 3,17 g d'acide malonique et 4,69 g d'acétate d'ammonium dans 50 ml de EtOH. On laisse le mélange réactionnel revenir à TA, essore le précipité formé, le lave à l'EtOH puis à l'eau. On obtient 1,965 g du produit attendu après séchage sous vide.

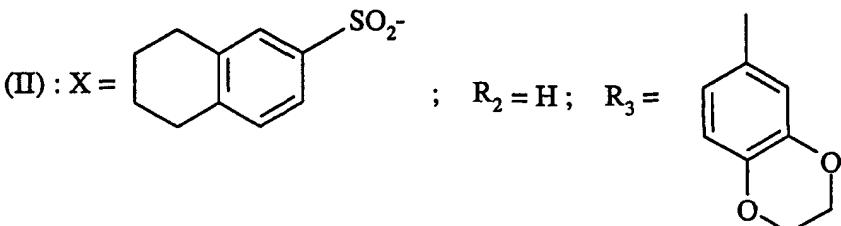
B) Acide 3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la préparation 1.5 à partir de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4,5 ml de NaOH 1N, 15 ml de dioxane et 1,02 g de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle. On obtient 0,876 g du produit attendu après cristallisation dans l'hexane.

20 Préparation 1.9

Acide 3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-sulfonylamino)propionique.

25



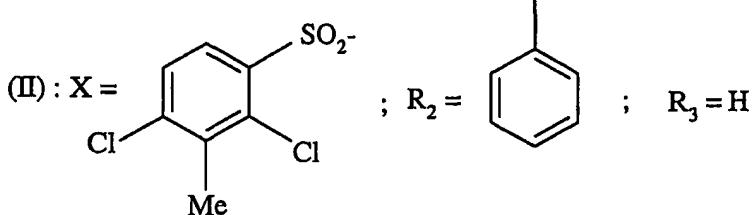
35

A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape A de la préparation 1.8 et 4,5 ml de NaOH 1N dans 20 ml de dioxane, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,570 g de chlorure de 5,6,7,8-tétrahydro-naphtalène-2-sulfonyle dans 15 ml de dioxane et laisse 4 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par NaOH 1N, lave au DCM, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentrée, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,5 g du produit attendu.

## Préparation 1.10

Acide 3-[(2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyl)-phénylamino]propionique.

5



A) Chlorure de 2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyle.  
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 511-512.

15

B) Ester méthylique de l'acide 3-(phénylamino)propionique.

On chauffe à reflux pendant 8 heures un mélange de 20 ml d'aniline, 22 ml d'ester méthylique de l'acide acrylique et 2 ml d'acide acétique. Après concentration sous vide du mélange réactionnel, on distille sous pression réduite l'huile résultante (Eb = 132° C sous 333,3 Pa puis Eb = 110° C sous 6,66 Pa). On reprend le produit obtenu dans l'hexane et essore le précipité formé. On obtient 25 g du produit attendu.

20

C) Ester méthylique de l'acide 3-[(2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyl)phénylamino]propionique.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape A, 1,03 g du composé obtenu à l'étape B et 0,08 g de DMAP dans 20 ml de pyridine. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,32 g du produit attendu.

25

D) Acide 3-[(2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyl)-phénylamino]propionique.

A une solution de 2,32 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml d'EtOH et 10 ml de dioxane, on ajoute 8,7 ml de KOH 1N et on laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl 1N, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,912 g du produit attendu.

30

RMN : δ (ppm) : 2,35 : t : 2H ; 2,5 : s : 3H ; 4,0 : t : 2H ; 7,15 à 7,4 : m : 5H ; 7,45 à 7,65 : qd : 2H ; 12,2 à 12,5 : se : 1H.

35

### Préparation 1.11

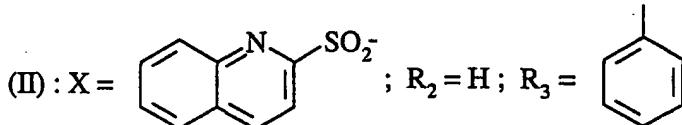
Ester 2,5-dioxopyrrolidin-1-yle de l'acide 3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionique.

A un mélange de 1,78 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 0,578 g de N-hydroxysuccinimide dans 15 ml de DMF, on ajoute 1,13 g de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide et laisse une nuit sous agitation à TA. Après essorage de la 1,3-dicyclohexylurée formée, on dilue le filtrat à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,81 g du produit attendu.

### Préparation 1.12

Acide 3-phényl-3-(quinoléine-2-sulfonylamino)propionique.

15

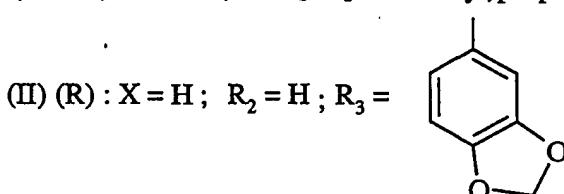


On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 3.13 de la demande internationale WO 97/25315.

### Préparation 1.13

Acide (R) 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique.

20



25

A) Acide (R) 3-(phénylacétyl)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique.

On place 20 g de chlorhydrate d'acide 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique dans 10 ml d'acétone, 30 ml d'eau et 38 ml de TEA à -5°C et on ajoute goutte à goutte 14 ml de chlorure de phénylacétyle dans 20 ml d'acétone puis on agite 2 heures à -5°C. On concentre l'acétone. La phase aqueuse est lavée par Et<sub>2</sub>O et l'insoluble est éliminé par filtration. On décante à nouveau, la phase aqueuse est lavée par Et<sub>2</sub>O puis acidifiée par HCl 1N jusqu'à pH = 2. On jette dans DCM et il se forme un précipité. On essore le précipité et rince au DCM. On obtient 24 g du composé attendu.

B) Acide (R) 3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique, HCl.

35

4 g du composé de l'étape précédente sont placés dans 150 ml d'eau, on ajoute 12,23 ml de KOH 1N et on laisse sous agitation 15 minutes à TA. Le pH de la solution

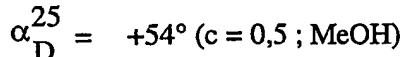
est environ 11 ; on ajoute AcOH et on ajuste à pH = 7,5 ± 0,1. On ajoute 250 µl de pénicilline amidase et on laisse une nuit sous agitation à TA, en maintenant à pH = 7,5 ± 0,1. On acidifie à pH = 2 par addition d'HCl 1N, puis on lave par AcOEt. La phase aqueuse est chauffée à 65°C avec du charbon végétal actif pendant 5 minutes. On filtre sur Célite®, lave la phase aqueuse par Et<sub>2</sub>O puis concentre à sec et évapore. On reprend par un mélange MeOH/DCM (6/4 ; v/v) puis on élimine l'insoluble (minéral), sèche sur sulfate de sodium et concentre. On obtient 1,75 g du composé attendu.

5 RMN : δ (ppm) : 2,7-3,1 : mt : 2H ; 4,4 : m : 1H ; 6,0 : s : 2H ; 6,9 : qd : 2H ; 7,1 : s : 1H.

10 C) Acide (R) 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionique.

On place 1,30 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de dioxane et 20 ml d'eau ; on ajoute 1,8 ml de TEA puis 1,54 g de (Boc)<sub>2</sub>O et on laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue par de l'eau, lave par Et<sub>2</sub>O puis acidifie à pH = 2 par addition de KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. On extrait par AcOEt puis lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,850 g du composé attendu.

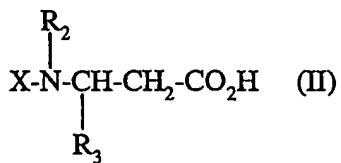
15



En opérant selon les méthodes décrites ci-dessus, on prépare les composés de formule (II) décrits dans le tableau I ci-après :

20

TABLEAU III



25

Préparation	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	F°C
30 1.14		H		

35

Préparation	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	F°C
5 1.15		H		
10 1.16		H		
15 1.17			H	174°C
20 1.18		H		139-142°C
25 1.19		H		148°C
30 1.20			H	120°C
35 1.21		H		185°C
			H	159°C

Préparation	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	F°C
5 1.23		H		68°C
10 1.24			H	huile
15 1.25 TFA			H	137°C
20 1.26 TFA			H	184°C
25 1.27 TFA			H	163°C
30 1.28			H	180°C

Préparation	X	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	F°C				
5 1.29 TFA			H	154°C				
10 1.30			H	160°C				
15 1.31			H	193°C				
Préparation 1.14 : RMN : 2,2 ppm : mt : 2H ; 2,8 ppm : s : 6H ; 4,5 ppm : t : 1H ; 6,9 ppm : mt : 6H ; 7,2 ppm : d : 1H ; 7,4 ppm : t : 1H ; 7,55 ppm : t : 1H ; 7,9 ppm : d : 1H ; 8,3 ppm : t : 1H.								
20								
Préparation 1.15 : RMN ; 2,55 ppm : mt : 2H ; 4,65 ppm : mt : 1H ; 6,4-8,0 ppm : mt : 15 H ; 8,1 ppm : s : 1H ; 8,4 ppm : d : 1H.								
25								
Préparation 1.16 : RMN ; 2,5-2,7 ppm : mt : 2H ; 4,7 ppm : qd : 1H ; 7,0-8,1 ppm : mt : 11H ; 8,5 ppm : d : 1H.								
Préparation 1.17 : RMN (DMSO + TFA) : 2,4 ppm : t : 2H ; 2,55 ppm : s : 3H ; 4,0 ppm : t : 2H ; 6,05 ppm : s : 2H ; 6,6 ppm : dd : 1H ; 6,8 ppm : mt : 2H ; 7,55 ppm : d : 1H ; 7,65 ppm : d : 1H.								
30								
Préparation 1.18 : RMN (DMSO + TFA) : 2,40-2,65 ppm : mt : 2H ; 4,60-4,75 ppm : t : 1H ; 6,20 ppm : s : 1H ; 7,10-8,40 ppm : m : 9H.								
Préparation 1.25 : RMN (250 MHz) : 2,35-2,45 ppm : t : 2H ; 3,80-3,90 ppm : t : 2H ; 7,30-8,60 ppm : mt : 11H.								
35								
Préparation 1.26 : RMN (250 MHz) : 2,35-2,45 ppm : t : 2H ; 2,50 ppm : s : 3H ; 3,95-4,05 ppm : t : 2H ; 7,35-8,50 ppm : mt : 6H.								
Préparation 1.27 : RMN (250 MHz) : 2,40 ppm : s : 3H ; 2,50-2,60 ppm : t : 2H ; 4,15-4,25 ppm : t : 2H ; 7,55-8,65 ppm : mt : 6H.								

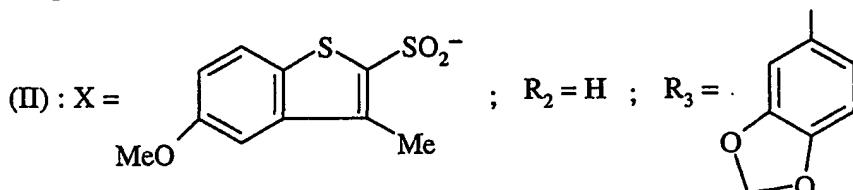
Préparation 1.28 : RMN: 2,55-2,75 ppm : t : 2H ; 4,15-4,45 ppm : t : 2H ; 7,55-8,75 ppm : mt : 1H.

Préparation 1.29 : RMN (DMSO + TFA) : 2,4 ppm : t : 2H ; 2,5 ppm : mt : 5H ; 4,0 ppm : t : 2H ; 7,25 ppm : dd : 1H ; 7,7 ppm : mt : 4H.

5 Préparation 1.30 : RMN : 2,4 ppm : t : 2H ; 2,5 ppm : mt : 5H ; 4,0 ppm : m : 2H ; 7,3-7,6 ppm : mt : 6H.

Préparation 1.31 : RMN (DMSO + TFA) : 1,9 ppm : qt : 2H ; 2,25 ppm : t : 2H ; 2,4 ppm : mt : 4H ; 2,85 ppm : t : 4H ; 3,85 ppm : t : 2H ; 6,8 : dd : 1H ; 7,0 ppm : m : 2H ; 7,5 ppm : qd : 2H.

10 Préparation 1.32



15

A) S-(4-méthoxy)phénylethanethioate.

On dissout 15 g de 4-méthoxybenzénethiol dans 20 ml d'eau contenant 4,3 g de NaOH et on laisse sous agitation 20 minutes à TA. On ajoute goutte à goutte 8,5 ml de 1-chloroacétone et on laisse 1 heure sous agitation à TA. On extrait à l'éther (2 fois), sèche et évapore pour obtenir 20 g du composé attendu.

20

B) 5-méthoxy-3-méthylbenzothiophène.

On mélange 10 g du composé de l'étape précédente et 20 ml d'acide polyphosphorique dans 400 ml de chlorobenzène et on laisse sous agitation 1 heure à TA puis on chauffe pendant 18 heures à 120°C. On laisse refroidir puis on décante. On reprend l'huile résiduelle par DCM (2 fois) puis on décante à nouveau.

25

Les phases surnageantes sont rassemblées puis évaporées. On reprend par DCM, puis on lave à l'eau puis par une solution de NaHCO<sub>3</sub>. Après évaporation du solvant, on chromatographie sur silice en éluant par un mélange hexane/AcOEt (98/2 ; v/v) pour obtenir 5,2 g du composé attendu.

30

C) ((5-méthoxy-3-méthyl-1-benzothiophèn-2-yl)sulfinate de lithium.

On dissout 1,69 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de THF et on refroidit à -20°C. On ajoute 6,6 ml de butyllithium (1,8M dans hexane) en 15 minutes puis, lentement, SO<sub>2</sub> en quantité suffisante pour saturer le milieu. Après 20 minutes sous agitation à -20°C, on laisse revenir à TA. On ajoute 50 ml d'Et<sub>2</sub>O puis on essore et sèche pour obtenir 2,4 g du composé attendu.

35

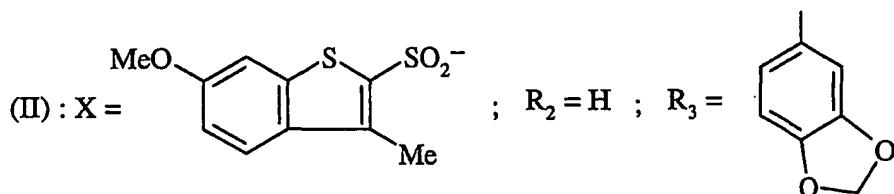
## D) Chlorure de 5-méthoxy-3-méthyl-1-benzothiophèn-2-sulfonyle.

On met en suspension 2,4 g du composé de l'étape précédente dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On refroidit à 5°C puis on ajoute peu à peu 1,26 g de N-chlorosuccinimide et on laisse une heure sous agitation à 5°C. On lave à l'eau et on reextract l'eau par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On joint les phases organiques, lave par une solution de NaCl, sèche et évapore pour obtenir 1,8 g du composé attendu.

RMN : 2,50 ppm : s : 3H ; 3,85 ppm : s : 3H ; 7,0-7,80 ppm : mt : 3H.

E) On procède ensuite selon les méthodes habituelles pour obtenir le composé attendu.

## 10 Préparation 1.33



15

## A) Chlorure de 6-méthoxy-3-méthyl-1-benzothiophène-2-sulfonyle.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à la préparation ci-dessus.

RMN : 2,50 ppm : s : 3H ; 3,85 ppm : s : 3H ; 7,0-7,70 ppm : mt : 3H.

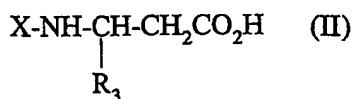
## B)

20 On procède ensuite selon les méthodes habituelles pour obtenir le composé attendu.

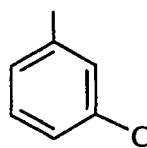
D'autres composés de formule (II) préparés selon les méthodes connues de la littérature ou décrites ci-dessus ont été préparés sous forme racémique où sous forme d'isomères purs.

25

TABLEAU IV

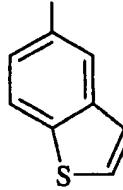
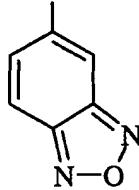
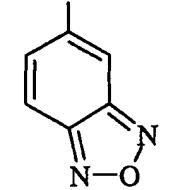
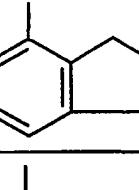
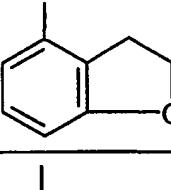
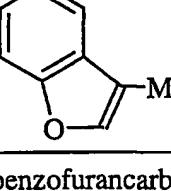
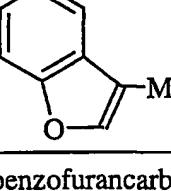
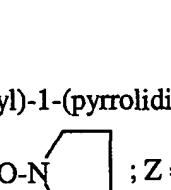


30

Préparation (isomère)	X	R <sub>3</sub>	F°c ou RMN
1.34	Boc		114°C

35

Préparation (isomère)	X	R <sub>3</sub>	F° C ou RMN
5 1.35			159°C
10 1.36			RMN
15 1.37			248°C 145°C
20 1.38 (R)	Boc		120°C
25 1.39	H Boc		RMN 167°C
30 1.40 (R)	H		RMN
	H Boc		242°C 190°C

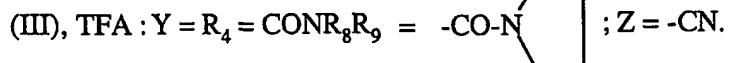
	Préparation (isomère)	X	R <sub>3</sub>	F°C ou RMN
5	1.42	H		260°C
		Boc		198°C
10	1.43	H		228°C
		Boc		RMN
15	1.44	H		204°C
		Boc		125°C
20	1.45 (a)	H		RMN
		Boc		RMN

(a) ce composé est préparé à partir du 1-benzofurancarbonitrile décrit dans la demande de brevet européenne 540 041.

### Préparation 2.1

Trifluoroacétate de 2-amino-3-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

25



30

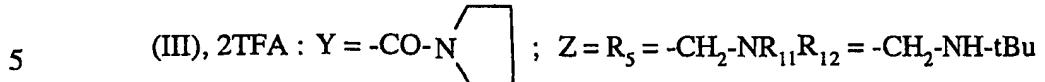
35

35

A un mélange de 4,06 g d'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl) propionique et 1,15 ml de pyrrolidine dans 20 ml de DMF, on ajoute 7,5 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA, en maintenant le pH = 7 par ajout de N-éthylmorpholine. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu par 20 ml de TFA dans 20 ml de DCM, laisse 30 minutes sous agitation à TA et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 3,95 g du produit attendu, après séchage.

Préparation 2.2

Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(*tert*-butylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl) propan-1-one.



A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-(4-bromométhyl phényl)propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans Tetrahedron : Asymmetry, 1992, 3 (5), 637-650.

10 B) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-(*tert*-butylamino méthyl)phényl]propionique.

15 A une solution de 0,58 ml de *tert*-butylamine dans 8 ml de DMF, on ajoute 0,76 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et laisse 20 minutes sous agitation à TA. Puis on ajoute en 3 minutes une solution de 2,15 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 3 ml de DMF et laisse 3 heures 30 minutes sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,67 g du produit attendu sous forme d'huile.

20 C) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(*tert*-butylaminométhyl)phényl] propionique.

25 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,66 g du composé obtenu à l'étape précédente et 30 ml d'une solution aqueuse d'HCl 1N dans 30 ml d'éther. Après décantation, on ajoute de l'AcOEt à la phase aqueuse acide et alcalinise à pH ≈ 11 par ajout de NaOH 10N. Après décantation, on lave la phase organique à l'eau par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,88 g du produit attendu sous forme d'huile.

30 D) Ester éthylique de l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-(*tert*-butylamino méthyl)phényl]propionique.

35 A une solution de 0,88 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 12 ml de dioxane, on ajoute par portions 0,7 g de di-*tert*-butyldicarbonate et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,34 g du produit attendu sous forme d'huile.

E) Acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-(*tert*-butylaminométhyl)phényl] propionique.

35 On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 1,33 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,75 ml de KOH 8,3N dans 8 ml de MeOH. On ajoute au

5 mélange réactionnel un mélange chloroforme/eau et acidifie à pH = 4 par ajout d'HCl 10N. Après décantation, on lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant pour obtenir un premier jet de 0,54 g du produit attendu. On concentre sous vide les phases aqueuses et les eaux de lavage, reprend le résidu dans du propan-2-ol, filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat pour obtenir un deuxième jet de 0,51 g du produit attendu.

F) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(*tert*-butylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

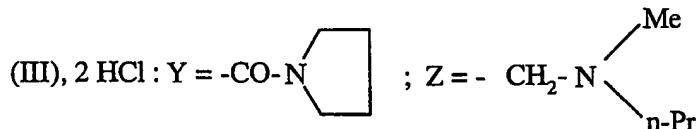
10 A un mélange de 1,03 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DMF, on ajoute 0,6 ml de DIPEA, puis 0,28 ml de pyrrolidine et 1,46 g de BOP et laisse 4 heures sous agitation à TA en maintenant le pH = 6 par ajout de DIPEA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 0,2N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,3 g du produit attendu sous forme d'huile.

15 G) Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(*tert*-butylaminométhyl) phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

20 On laisse 50 minutes sous agitation à TA un mélange de 1,29 g du composé obtenu à l'étape précédente et 17 ml de TFA dans 15 ml de DCM. Après concentration sous vide du mélange réactionnel, on reprend le résidu au DCM et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'éther, puis décante le solvant. On obtient 1,5 g du produit attendu sous forme de mousses après séchage que l'on utilise tel quel à l'exemple 2.

#### Préparation 2.3

25 Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(N-propyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.



30 Ce composé est préparé selon le Schéma 9.

A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

35 A un mélange de 4,06 g d'acide 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl)propionique et 1,15 ml de pyrrolidine dans 20 ml de DMF, on ajoute 7,5 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA, en maintenant le pH = 7 par ajout de N-éthylmorpholine. On concentre sous vide le mélange réactionnel et chromatographie

le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 3,8 g du produit attendu.

B) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-formylphényl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

5 On refroidit à 0° C une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'un mélange pyridine/AcOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1 ; v/v/v), ajoute sous atmosphère d'argon 10,57 g d'hypophosphite de sodium hydrate puis 1,8 g de nickel de Raney® dans l'eau et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On chauffe à 50° C pendant 3 heures le mélange réactionnel. Après refroidissement à TA, on filtre sur Célite®, lave à l'EtOH puis au DCM et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de KHSO<sub>4</sub>, par une solution saturée de NaCl, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'AcOEt. On obtient 1,7 g du produit attendu, F = 134°C.

10 15 C) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(N-propyl-N-méthylamino méthyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

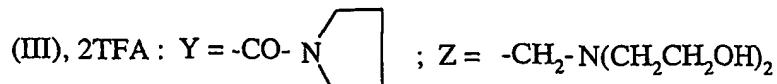
A un mélange de 0,77 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,34 ml de N-méthylpropylamine dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,42 ml d'AcOH puis 0,707 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,9 g du produit attendu.

20 25 D) Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(N-propyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

A un mélange de 0,88 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH et 5 ml de dioxane, on ajoute 5 ml d'HCl 10N et laisse 4 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'EtOH et concentre sous vide le mélange réactionnel. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé après trituration. On obtient 0,83 g du produit attendu, F = 140° C (déc.).

30 Préparation 2.4

Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.



A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la préparation 2.2 à partir de 0,925 g de diéthanolamine dans 15 ml de DMF, 1,21 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 3,6 g du composé obtenu à l'étape A) de la préparation 2.2 dans 20 ml de DMF. On obtient 4,23 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C) de la préparation 2.2 à partir de 4,22 g du composé obtenu à l'étape précédente et 70 ml d'HCl 1N dans 70 ml d'éther. On obtient 1,87 g du produit attendu sous forme de cire.

C) Ester éthylique de l'acide 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D de la préparation 2.2 à partir de 1,87 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de dioxane et 1,4 g de di-*tert*-butyldicarbonate. On obtient 2,15 g du produit attendu.

D) Acide 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]propionique.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 2,13 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,3 ml de KOH 8,3 N dans 15 ml de MeOH. Puis on rajoute 0,3 ml de KOH 8,3 N et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O et acidifie à pH = 3,7 par ajout d'HCl 1N. Après décantation, on lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant pour obtenir un premier jet du produit attendu. On concentre sous vide la phase aqueuse, reprend le résidu dans un mélange MeOH/propan-2-ol (1/1 ; v/v), filtre l'insoluble et concentre sous vide le filtrat pour obtenir un deuxième jet. On obtient 1,66 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc.

E) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

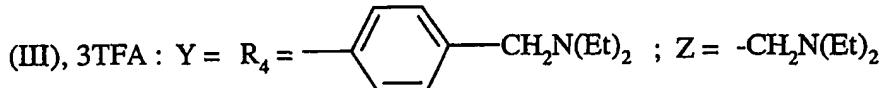
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape F de la préparation 2.2 à partir de 0,95 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 12 ml de DMF, 0,6 ml de DIPEA, 0,24 ml de pyrrolidine et 1,44 g de BOP. On obtient le produit attendu sous forme de cire que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

F) Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape G) de la préparation 2.2 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et 18 ml de TFA dans 15 ml de DCM. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel à l'exemple 4.

**Préparation 2.5**

5       Tritrifluoroacétate de 1,2-bis[4-(diéthylaminométhyl)phényl]éthylamine.



A) 4-(Azidométhyl)benzoate de méthyle.

10      A une solution de 5,73 g de 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle dans 30 ml de DMSO, on ajoute en 5 minutes 8,13 g d'azidure de sodium et laisse 3 heures 30 minutes sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 4,72 g du produit attendu sous forme d'huile incolore.

15      B) Chlorhydrate de 4-(aminométhyl)benzoate de méthyle.

20      On refroidit à 4° C une solution de 4,71 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de THF, ajoute en 30 minutes et par portions 6,57 g de triphénylphosphine et laisse 6 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. Puis on ajoute 0,68 ml d'eau et laisse 16 heures sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide les solvants. On reprend le résidu à l'éther, filtre un insoluble, concentre sous vide le filtrat et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90/10/0,2 ; v/v/v). On reprend le produit obtenu dans du MeOH, ajoute HCl 10N jusqu'à pH = 1 et concentre sous vide. On obtient 4,25 g du produit attendu.

25      C) 4-(Benzhydrylidèneaminométhyl)benzoate de méthyle.

30      On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 3,03 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,07 ml de triéthylamine et 2,51 ml de benzophénone imine dans 50 ml de DCM. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 5,33 g du produit attendu sous forme d'huile

35      D) 4-[1-amino-2-(4-méthoxycarbonylphényl)éthyl]benzoate de méthyle.

35      On refroidit à -50° C une solution de 5,32 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de THF, ajoute en 35 minutes 10,3 ml d'une solution 1,6 M de

n-butyllithium dans l'hexane et laisse 30 minutes sous agitation entre -50° C et -30° C. On refroidit à nouveau à -50° C le mélange réactionnel, ajoute en 30 minutes une solution de 3,78 g de 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle dans 25 ml de THF et laisse 4 heures sous agitation après que la température soit revenue à TA. Puis on ajoute au mélange réactionnel 50 ml d'HCl 1N et laisse 16 heures sous agitation à TA. On décante le mélange réactionnel, lave la phase acide à l'éther, alcalinise la phase aqueuse acide à pH = 10 par ajout de NaOH 10N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 3,88 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc pâteux.

10 E) 4-[1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-(4-méthoxycarbonylphényl)éthyl]benzoate de méthyle.

A une solution de 3,88 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de dioxane, on ajoute en 10 minutes 2,94 g de di-*tert*-butyldicarbonate et laisse 3 heures sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution tampon KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther.

15 F) N-*tert*-Butoxycarbonyl-1,2-bis[4-(hydroxyméthyl)phényl]éthylamine.  
A une suspension de 0,456 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 25 ml de THF, on ajoute en 40 minutes une solution de 1,24 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation à TA. On ajoute ensuite au mélange réactionnel un mélange AcOEt/glace, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,95 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc.

20 G) Méthanesulfonate de 4-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(4-méthanesulfonyloxyméthylphényl)éthyl]benzyle.

On refroidit à 4° C une solution du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM et 3 ml de THF, ajoute 0,82 ml de triéthylamine puis en 10 minutes une solution de 0,45 ml de chlorure de méthanesulfonyle dans 1 ml de DCM et laisse 3 heures 30 minutes sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,21 g du produit attendu.

H) N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-1,2-bis[4-(diéthylaminométhyl)phényl]éthylamine.

On chauffe à 60° C pendant 4 heures un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,05 ml de diéthylamine dans 20 ml d'EtOH. Après refroidissement à TA, on extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (85/15/0,2 ; v/v/v). On obtient 0,51 g du produit attendu.

I) Trifluoroacétate de 1,2-bis[4-(diéthylaminométhyl)phényl]éthylamine.

On laisse 45 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 12 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu au DCM et concentre à nouveau sous vide. On obtient 0,82 g du produit attendu sous forme d'huile.

#### Préparation 2.6

Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one



A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C) de la préparation 2.3 à partir de 0,84 g du composé obtenu à l'étape B) de la préparation 2.3, 0,263 ml de pipéridine, 10 ml de 1,2-dichloroéthane, 0,452 ml d'AcOH et 0,771 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit obtenu dans l'éther, filtre un insoluble et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,975 g du produit attendu sous forme d'huile.

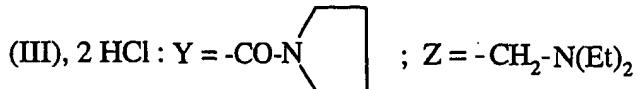
B) Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape D) de la préparation 2.3 à partir de 0,97 g du composé obtenu à l'étape précédente, 10 ml de MeOH, 5 ml de dioxane et 5 ml d'HCl 10N. On obtient 0,91 g du produit attendu, F = 170° C (déc.)

RMN : 1,2-2,0 ppm : m : 10H ; 2,4-3,4 ppm : m : 10H ;  
 4,2 ppm : s.e : 3H ; 7,2 ppm : d : 2H ; 7,6 ppm : d : 2H ; 8,4 ppm : s : 3H ;  
 11,2 ppm : s : 1H.

Préparation 2.7

5 Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényle]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one



10 Pour ses étapes de préparation D, E et F, ce composé est obtenu selon le Schéma  
 10.

A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-(diéthylamino)méthyl]phényle]propionique

15 On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape A) de la préparation 2.2, 0,235 ml de diéthylamine et 0,307 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,927 g du produit attendu sous forme d'huile.

20 B) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényle]propionique

25 On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 0,927 g du composé obtenu à l'étape précédente et 20 ml d'HCl 1N dans 30 ml d'éther. Après décantation, on lave la phase aqueuse acide à l'éther, alcalinise la phase aqueuse à pH = 11 par ajout de NaHCO<sub>3</sub> solide, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,395 g du produit attendu.

C) Ester éthylique de l'acide 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-[4-(diéthylamino)méthyl]phényle]propionique

30 A une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, on ajoute 1,72 g de di-tert-butyldicarbonate puis 1,1 ml de triéthylamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,6 g du produit attendu, F = 56° C.

D) Acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl] propionique

A une solution de 2,55 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml d'EtOH et 20 ml de dioxane, on ajoute 10,1 ml de KOH 1N et chauffe 1 heure à 60° C. Après refroidissement à TA, on ajoute 10 ml d'HCl 1N et concentre sous vide le mélange réactionnel. On azéotrope le résidu par ajout du mélange EtOH/toluène puis concentration sous vide. On reprend le résidu par un mélange DCM/MeOH (9/1 ; v/v), filtre un insoluble et concentre sous vide le filtrat. On obtient 2,4 g du produit attendu.

10 E) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one

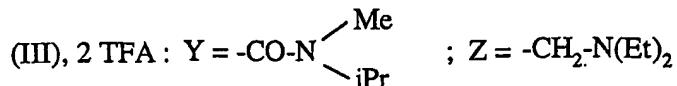
A un mélange de 1,53 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,365 ml de pyrrolidine dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,61 ml de triéthylamine puis 2,12 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,5 g du produit attendu.

15 F) Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one

20 A une solution de 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de dioxane et 10 ml de MeOH, on ajoute 6 ml d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'EtOH et concentre sous vide à nouveau. On reprend le résidu à l'éther et décante le solvant après trituration. On obtient 1,37 g du produit attendu sous forme de gomme.

25 Préparation 2.8

Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide



30 A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide

35 A un mélange de 0,7 g du composé obtenu à l'étape D) de la préparation 2.7 et 0,208 ml de N-méthylisopropylamine dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,279 ml de triéthylamine puis 0,973 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par

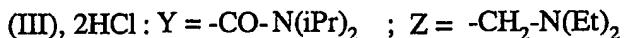
une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,65 g du produit attendu.

B) Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide

5 A une solution de 0,63 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM, on ajoute 5 ml de TFA et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'éther iso et décante le solvant après trituration. On obtient le produit attendu après séchage sous vide.

Préparation 2.9

10 Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N,N-diisopropyl propionamide



A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl)-N,N-diisopropyl propionamide

15 On refroidit à 0° C un mélange de 1 g d'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl)propionique et 0,540 g de diisopropylamine dans 10 ml de DCM, ajoute 0,960 ml de triéthylamine puis 1,76 g d'hexafluorophosphate de bromotripyrrololidinophosphonium et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de KHSO<sub>4</sub>, à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange heptane/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 0,4 g du produit attendu, F = 172° C.

20 B) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-formylphényl)-N,N-diisopropyl propionamide

25 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la préparation 2.3 à partir de 0,380 g du composé obtenu à l'étape précédente, 25 ml du mélange pyridine/AcOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1 ; v/v/v), 1,8 g d'hypophosphite de sodium hydrate et 0,31 g de nickel de Raney®. On obtient 0,35 g du produit attendu sans effectuer la chromatographie, F = 152° C.

30 C) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N,N-diisopropylpropionamide

35 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la préparation 2.3 à partir de 0,333 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,135 ml

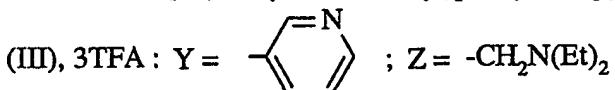
de diéthylamine, 10 ml de 1,2-dichloroéthane, 0,08 ml d'AcOH et 0,281 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On obtient 0,4 g du produit attendu.

D) Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-N,N-diisopropylpropionamide

5 A un mélange de 0,4 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH et 5 ml de dioxane, on ajoute 5 ml d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'EtOH et évapore sous vide. On obtient 0,37 g du produit attendu.

Préparation 2.10

10 Tritrifluoroacétate de 2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrid-3-yl)éthylamine.



A) Benzhydrylidène-pyrid-3-ylméthylamine.

15 A une solution de 2,8 ml de benzophénone imine dans 50 ml de DCM, on ajoute 1,7 ml de 3-(aminométhyl)pyridine et laisse une nuit sous agitation à TA. On rajoute 0,28 ml de benzophénone imine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 4,56 g du produit attendu.

20 B) 4-[2-amino-2-(pyrid-3-yl)éthyl]benzoate de méthyle.

25 On refroidit à -78°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de THF, ajoute 8,2 ml d'une solution 1,5M de lithium diisopropylamide dans le cyclohexane et laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à -20°C. On refroidit à nouveau à -78°C, ajoute goutte à goutte une solution de 2,82 g de 4-(bromométhyl)benzoate de méthyle dans 10 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C, ajoute lentement 25 ml d'HCl 1N puis une solution d'HCl concentrée jusqu'à pH = 2-3, et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel, un mélange éther/eau (1/1 ; v/v), après décantation on extrait la phase organique par une solution d'HCl 1N, alcalinise les phases aqueuses jointes à pH = 8 par ajout de NaOH concentrée, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2 g du produit attendu.

30 C) 4-[2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-(pyrid-3-yl)éthyl]benzoate de méthyle.

35 A une solution de 1,95 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de DCM, on ajoute 1,83 g de di-*tert*-butyldicarbonate puis 1,16 ml de triéthylamine et

laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange heptane/AcOEt de (60/40 ; v/v) à 5 (40/60 ; v/v). On obtient 1,3 g du produit attendu.

D) N-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(4-hydroxyméthylphényl)-1-(pyrid-3-yl)éthylamine.

On refroidit à -78°C, sous atmosphère d'argon, une solution de 1,13 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de THF, ajoute goutte à goutte 7,2 ml d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans le toluène et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à 0°C. On refroidit à -40°C le mélange réactionnel, rajoute 7,2 ml d'une solution 1M d'hydrure de diisobutylaluminium dans 10 le toluène et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à 0°C. On ajoute 40 ml d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (40/60 ; v/v). On obtient 0,62 g du produit attendu après 15 cristallisation dans l'éther, F = 130°C.

E) N-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrid-3-yl)éthylamine.

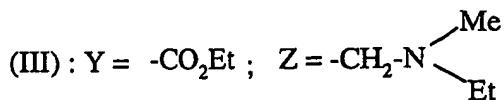
On refroidit à 0°C une solution de 0,61 g du composé obtenu à l'étape précédente 20 dans 20 ml de DCM, ajoute 0,311 ml de triéthylamine puis 0,16 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à 0°C. Puis à 0°C, on ajoute 0,58 ml de diéthylamine et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une 25 solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,45 g du produit attendu.

F) Trifluoroacétate de 2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrid-3-yl)éthylamine.

On laisse 15 minutes sous agitation à TA un mélange de 0,45 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'éther, décante le solvant et utilise tel quel le produit brut attendu.

Préparation 2.11

Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)phényl] 30 propionique.



5 A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)phényl]propionique.

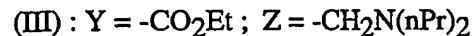
10 On refroidit à 0°C un mélange de 1 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.2 et 0,29 ml de N-méthyléthylamine dans 10 ml de DMF, ajoute 0,307 de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et laisse 4 heures sous agitation à 0°C. On verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de NaCl, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

15 B) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)phényl]propionique.

20 On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange du composé obtenu à l'étape précédente et 15 ml d'HCl 1N dans 15 ml d'éther. Après décantation, on alcalinise la phase aqueuse à pH = 11 par ajout de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,43 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'EXAMPLE 13.

#### Préparation 2.12

25 Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(dipropylaminométhyl)phényl]propionique.



30 A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-(dipropylamino méthyl)phényl]propionique.

35 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 2.11 à partir de 1 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.2, 0,335 ml de dipropylamine et 0,307 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(dipropylaminométhyl)phényl]propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 2.11 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et 15 ml d'HCl 1N dans 15 ml d'éther. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

#### Préparation 2.13

35 Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]propionique.

(III) : Y = -CO<sub>2</sub>Et ; Z = -CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>

A) Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidèneamino)-3-[4-(diisopropylamine méthyl)phényl]propionique.

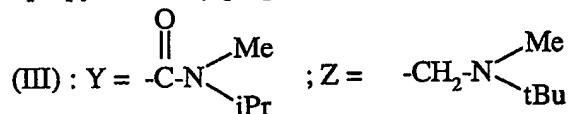
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 2.11 à partir de 1 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 2.2, 0,320 ml de diisopropylamine et 0,307 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans 10 ml de DMF. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) Ester éthylique de l'acide 2-amino-3-[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]propionique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 2.11 à partir du composé obtenu à l'étape précédente et 30 ml d'HCl 1N dans 30 ml d'éther. On obtient 0,5 g du produit attendu.

#### Préparation 2.14

Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(*tert*-butylméthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide, isomère (R).

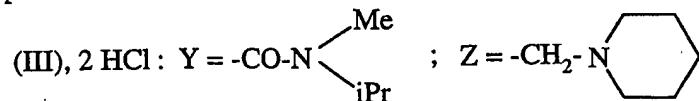


Ce composé est préparé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 2.3, en utilisant comme produit de départ l'acide 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-[4-(*tert*-butylméthylaminométhyl)phényl]propionique, isomère (R) comme produit de départ.

RMN : 0,8-1,2 ppm : mt : 6H ; 1,4 ppm : s : 9H ; 2,5 ppm : d : 6H ; 3,0 ppm : m : 2H ; 3,9 ppm : mt : 1H ; 4,5 ppm : mt : 2H ; 7,3-7,5 ppm : mt : 4H.

#### Préparation 2.15

Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]N-isopropyl-N-méthylpropionamide.



A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-cyanophényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à la Préparation 1.6 de la demande internationale WO 97/25315.

B) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-(4-formylphényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On refroidit à 0°C une solution de 9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 600 ml d'un mélange pyridine/AcOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1 ; v/v/v), ajoute sous atmosphère

5 d'argon 47 g d'hypophosphite de sodium hydrate puis 8 g de nickel de Raney® dans l'eau et laisse 10 minutes sous agitation à TA. On chauffe à 55°C pendant 3 heures le mélange réactionnel. Après refroidissement à TA, on filtre sur Célite®, lave à l'EtOH puis au DCM et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de KHSO<sub>4</sub>, par une solution saturée de NaCl, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 7,6 g du produit attendu, après cristallisation dans le mélange éther iso/pentane, F = 122°C.

10 C) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide

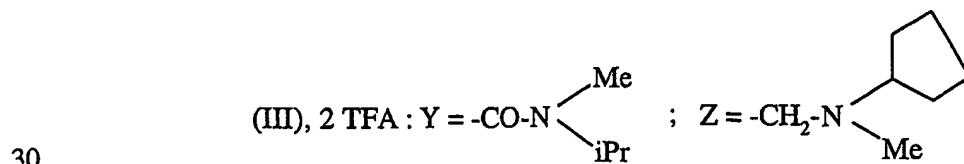
15 A un mélange de 0,55 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,172 ml de pipéridine dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,18 ml d'AcOH puis 0,5 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,65 g du produit attendu.

D) Dichlorhydrate de 2-amino-3-[4-(pipérid-1-ylméthyl)phényl]N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

20 A un mélange de 0,65 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH et 5 ml de dioxane, on ajoute 3,5 ml d'HCl 10N et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'EtOH et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé après trituration. On obtient 0,64 g du produit attendu, F = 165°C (déc).

#### Préparation 2.16

25 Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(N-cyclopentyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.



A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(N-cyclopentyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

35 A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.15 et 0,214 g de N-méthylcyclopentylamine dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,164 ml d'AcOH puis 0,456 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique

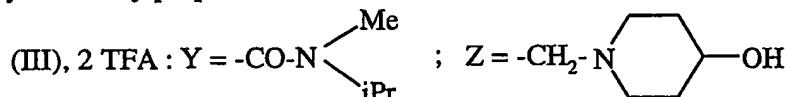
par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu dans l'AcOEt, extrait au tampon pH = 4, lave la phase aqueuse acide à l'AcOEt, alcalinise la phase acide par ajout d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,31 g du produit attendu.

B) Difluoroacétate de 2-amino-3-[4-(N-cyclopentyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 0,309 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel. On obtient le produit obtenu que l'on utilise tel quel à l'EXEMPLE 36.

## Préparation 2.17

Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(4-hydroxypipérid-1-ylméthyl)phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.



A) 2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-[4-(4-hydroxypipérid-1-ylméthyl) phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

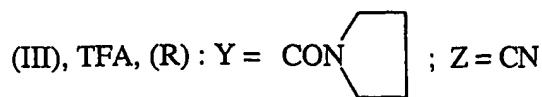
A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.15 et 0,146 g de 4-hydroxypipéridine dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 0,164 ml d'AcOH puis 0,456 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse 24 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,622 g du produit attendu.

B) Ditrifluoroacétate de 2-amino-3-[4-(4-hydroxypipérid-1-ylméthyl) phényl]-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 0,622 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel ultérieurement.

## Préparation 2.18

Trifluoroacétate de (R) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine.



A) Ester éthylique de l'acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

26 g de Boc<sub>2</sub>O en solution dans 100 ml de DCM sont ajoutés progressivement à une solution de 25,5 g du chlorhydrate d'ester éthylique de l'acide 2-amino-3-(4-cyanophényl) propionique et 13,9 ml de NEt<sub>3</sub> dans 400 ml de DCM. Après 6 heures d'agitation à TA le milieu réactionnel est lavé par une solution KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporation du DCM, le résidu est trituré dans l'heptane pour donner 29 g de poudre blanche.

B) Ester éthylique de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

Un mélange de 24 g du produit obtenu à l'étape précédente et 8,4 g de NaHCO<sub>3</sub> dans 900 ml d'AcOEt et 500 ml H<sub>2</sub>O est traité par 2 ml d'Alcalase® pendant 24 heures à TA. Les 2 phases sont décantées ; la phase AcOEt est relavée par 100 ml d'un solution à 10 % de NaHCO<sub>3</sub> qui est jointe à la première phase aqueuse et la phase aqueuse est relavée par 100 ml d'AcOEt jointes à la première phase AcOEt. La phase AcOEt ainsi obtenue est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis évaporée à sec ; on obtient 12,45 g de composé B

$$\alpha_D^{25} = +8,8^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH)}$$

C) Acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

A 12,18 g du composé B en solution dans 180 ml de MeOH, on ajoute 43 ml de solution NaOH 1N et agite 1 heure à TA. Puis on additionne 43 ml de solution HCl 1N et évapore 150 ml de méthanol puis on reprend dans AcOEt, et on lave par de l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On obtient 11 g de composé attendu, après cristallisation par un mélange Et<sub>2</sub>O/heptane.

$$\alpha_D^{25} = -9,5^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH)}$$

D) Ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionique.

A 10 g de l'acide obtenu ci-dessus dissous dans 10 ml de dioxane, on ajoute 4,2 g de NSuOH puis en 20 minutes on ajoute 8,62 g de DCC dissous dans 30 ml de dioxane. Après 1 nuit d'agitation à TA la DCU formée est filtrée, lavée par du dioxane. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu trituré dans de l'éther pour donner un solide qui est filtré et séché. On obtient 12,09 g du composé attendu.

$$\alpha_D^{25} = +27,1^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH)}$$

E) (R) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine.

A 11,6 g du composé obtenu à l'étape ci-dessus dissous dans 150 ml d'acétonitrile plus 20 ml de DMF on ajoute en 10 minutes 2,6 ml de pyrrolidine dissoute dans 20 ml d'acétonitrile. Après 1 nuit d'agitation à TA, on élimine un peu d'insoluble et concentre le filtrat sous vide. Le résidu est repris dans de l'AcOEt et on lave par une solution KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée par NaCl ; après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> l'AcOEt est évaporé sous vide et le résidu tritiqué dans l'éther, on obtient 9,3 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

10       $\alpha_D^{25} = -29,2^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH)}$

F) Trifluoroacétate de (R) 1-[2-Amino-3-(4-cyanophényl)propionyl]pyrrolidine, trifluoroacétate.

15      8,7 g de produit obtenu à l'étape précédente sont agités 35 minutes dans un mélange de 50 ml de DCM et 50 ml de TFA. Après évaporation à sec, on reprend le résidu dans de l'isopropanol et on réévapore à sec, on obtient 8,67 g du composé attendu sous forme solide.

20       $\alpha_D^{25} = -46^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH)}$

#### Préparation 2.19

25      Trifluoroacétate de (R) 2-amino-3-(4-diisopropylaminométhylphényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.



A) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

25      On place 2 g de l'acide obtenu à la préparation 2.18, étape C dans 20 ml de DCM en présence de 750 µl de isopropylméthylamine, 1,26 ml de DIPEA et 3,2 g de BOP puis on laisse 4 heures sous agitation à TA. On concentre à sec puis on extrait par AcOEt puis on lave successivement par de l'eau, une solution tampon à pH = 2, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée de NaCl. On obtient 2,40 g du composé attendu.

30      B) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-formylphényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

35      On place 2,4 g du composé de l'étape précédente dans 130 ml de solvant constitué d'un mélange pyridine/AcOH/eau (2/1/1 ; v/v/v) ; on ajoute 2,45 g de Nickel de Raney et 12,12 g de Na H<sub>2</sub> PO<sub>2</sub> puis on chauffe à 55°C pendant 3 heures. On filtre sur Célite et concentre le filtrat. On extrait par AcOEt, puis on lave successivement par de l'eau, une solution tampon à pH = 2, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée de NaCl. Après concentration et séchage, le résidu est chromatographié sur silice en

éluant par un mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 1,60 g du composé attendu.

C) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-diisopropylaminométhyl)-N-isopropyl-N-méthyl propionamide.

5 On laisse sous agitation pendant 24 heures à TA, un mélange contenant 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 402 µl de diisopropylamine et 608 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub> dans 20 ml de DCE. On concentre à sec, reprend dans un mélange eau/AcOEt puis on extrait au DCM et lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,296 g du composé attendu.

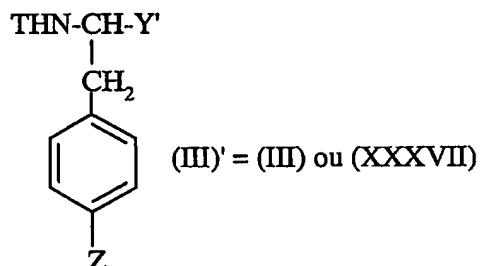
10 D) Trifluoroacétate de (R) 2-amino-3-(4-diisopropylaminométhylphényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

15 On place 296 mg du composé de l'étape précédente dans 5 ml de TFA et 10 ml de DCM et on laisse sous agitation 3 heures à TA. On concentre à sec, tritue dans le pentane, décante puis récupère l'huile formée. Le composé obtenu est utilisée brut à l'exemple 39.

En opérant selon les méthodes décrites ci-dessus, on prépare les composés de formule (III) décrits dans la tableau V ci-après :

TABLEAU V

20

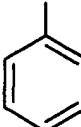
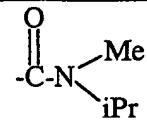
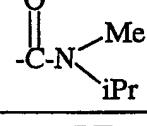
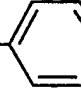
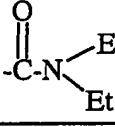
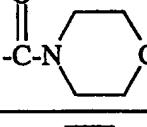
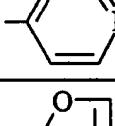
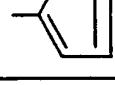
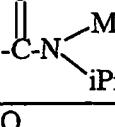
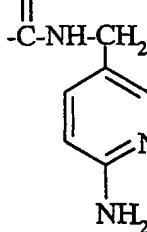


25

30

35

Préparation	T	Y'	Z	RMN ou F°C
2.20	H	CO <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	RMN
2.21 2HCl	H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)tBu	RMN

	Préparation	T	Y'	Z	RMN ou F°C
5	2.22	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	68-70°C RMN
10	2.23 2HCl	H		-CH <sub>2</sub> -N(Cyclohexyl)-C(=O)cyclohexene	170°C
15	2.24	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Cyclohexyl)cyclohexane	RMN
20	2.25	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Me)tBu	102°C RMN
25	2.26	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	85°C
30	2.27	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	75°C
35	2.28 2HCl	H		-CN	267°C
	2.29	H		-CN	62°C RMN
	2.30 2HCl	H		-CH <sub>2</sub> -N(tBu)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	
	2.31	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN

	Préparation	T	Y'	Z	RMN ou F°C
5	2.32	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	128-130°C RMN
10	2.33	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN
15	2.34	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN
20	2.35 2HCl	H		-CH <sub>2</sub> -N(iPr) <sub>2</sub>	166°C
25	2.36	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Me)tBu	66-68°C RMN
30	2.37	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	99-102°C RMN
35	2.38	Boc		-CH <sub>2</sub> -N(Me)cyclobutyl	RMN
	2.39	H		-CN	92°C
	2.40	H		-CN	

Préparation 2.20 : RMN (DMSO + TFA) : 2,8 ppm : s : 3H ; 3,1 ppm : mt : 2H ; 3,5  
ppm : m : 8H ; 4,2 ppm : t : 1H ; 4,4 ppm : s : 2H ; 7,35 ppm : d : 2H ;  
7,6 ppm : d : 2H.

5 Préparation 2.21 : RMN : 1,25 ppm : s : 9H ; 1,40-1,65 ppm : m : 4H ;  
2,40-4,60 ppm : mt : 10H ; 7,10-7,60 ppm : mt : 4H.

Préparation 2.22 : RMN : 0,85-1,00 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ;  
2,30-4,30 ppm : m : 8H ; 4,70 ppm : qd : 1H ; 7,10-7,75 ppm : m : 10H.

10 Préparation 2.24 : RMN (DMSO + TFA) : 1,0 ppm : mt : 6H ; 1,2 ppm : s : 9H ; 1,8  
ppm : m : 14H ; 2,6 ppm : d : 3H ; 3,0 ppm : m : 6H ; 4,1-4,7 ppm : m : 4H ; 7,3 ppm  
: q : 4H.

Préparation 2.25 : RMN : 1,0 ppm : s : 9H ; 1,2 ppm : s : 9H ; 1,9 ppm : s : 3H ; 2,8  
ppm : d : 2H ; 3,4 ppm : s : 2H ; 4,6 ppm : mt : 1H ; 7,0-7,3 ppm : mt : 9H ; 7,4 ppm :  
d : 1H.

15 Préparation 2.29 : RMN : 2,9 ppm : mt : 2H ; 4,0 ppm : t : 1H ; 6,1 ppm : d : 1H ; 6,3  
ppm : d : 1H ; 7,3 ppm : d : 2H ; 7,5 ppm : s : 1H ; 7,6 ppm : d : 2H.

Préparation 2.31 : RMN : 0,85 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ;  
2,40-4,30 ppm : m : 11H ; 6,90-8,05 ppm : m : 9H.

Préparation 2.32 : RMN : 0,90 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ; 2,40 ppm : qd : 4H ;  
3,20-3,70 ppm : mt : 7H ; 5,10 ppm : qd : 1H ; 7,10-7,70 ppm : mt : 9H.

20 Préparation 2.33 : RMN (DMSO + TFA) : 1,15 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ; 1,60-  
1,80 ppm : mt : 2H ; 2,70-4,40 ppm : m : 19H ; 7,25-7,45 ppm : mt : 4H.

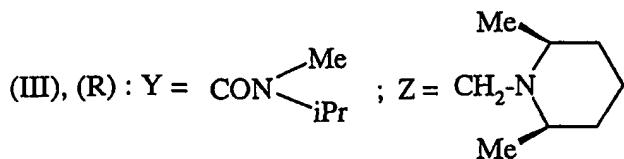
Préparation 2.34 : RMN (DMSO + TFA) : 1,10 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ; 2,60-  
4,60 ppm : m : 20H ; 7,20-7,45 ppm : mt : 4H.

25 Préparation 2.36 : RMN : 1,00 ppm : s : 9H ; 1,15 ppm : s : 9H ;  
2,70-4,60 ppm : m : 8H ; 7,00-8,40 ppm : m : 9H.

Préparation 2.37 : RMN : 0,90 ppm : t : 6H ; 1,20 ppm : s : 9H ;  
2,35 ppm : qd : 4H ; 2,80-3,40 ppm : m : 4H ; 4,80-5,00 ppm : mt : 1H ;  
7,00-7,50 ppm : m : 9H ; 12,1 ppm : se : 1H.

30 Préparation 2.38 : RMN : 1,2 ppm : s : 9H ; 1,2-1,8 ppm : m : 8H ; 1,9 ppm : s : 3H ;  
2,6 ppm : mt : 1H ; 2,8 ppm : d : 2H ; 3,3 ppm : s : 2H ; 4,6 ppm : mt : 1H ;  
7,0-7,2 ppm : mt : 9H ; 7,4 ppm : d : 1H.

Préparation 2.41  
(R) 2-Amino-3-(4-((2,6-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl-N-isopropyl-N-  
méthylpropanamide, 2TFA.



5 A)

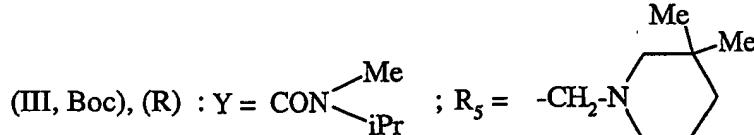
On laisse sous agitation pendant 48 heures à TA un mélange contenant 500 mg du composé décrit à la préparation 2.19, étape B, 390 µl de (cis) 2,6-diméthylpipéridine et 608 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. On concentre à sec le milieu puis on dilue par 30 ml de AcOEt et on extrait par une solution tampon pH = 4. On extrait la phase aqueuse par DCM puis on lave par une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturé puis une solution de NaCl saturée. On obtient 411 mg du composé attendu.

B)

On laisse sous agitation à TA pendant 4 heures 411 mg du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml de TFA dans 10 ml de DCM. On concentre à sec puis on triture dans un mélange pentane/éther. Après décantation et séchage, on obtient 0,480 g du composé attendu sous forme d'huile.

#### Préparation 2.42

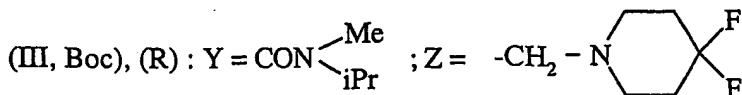
(R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-((3,3-diméthyl-1-pipéridinyl)méthylphényl)-N-isopropyl)-N-méthylpropanamide.



25 On place 497 mg du composé décrit à la préparation 2.19, étape B, dans 10 ml de DCE et on ajoute 165 µl d'AcOH et 455 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Après une nuit sous agitation à TA, on concentre le milieu réactionnel puis on reprend par Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O et on extrait par un tampon pH = 4. Les phases aqueuses sont basifiées à pH = 8 par de la lessive de soude puis on extrait au DCM et lave par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,168 g du composé attendu.

#### Préparation 2.43

30 (R) 2-(N,Boc)amino-3-(4-((4,4-difluoro-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.

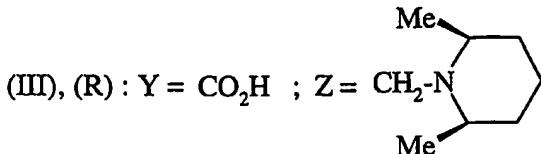


35 Ce composé est préparé comme décrit à la préparation 2.41 à partir du composé de la préparation 2.19, étape B et de la 4,4-difluoropipéridine.

## Préparation 2.44

Acide 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)propanoïque.

5



Ce composé est préparé en suivant les Schémas 9 et 10.

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-formylphényl)propanoate d'éthyle.

On place 4 g du composé de la Préparation 2.18, étape B sous argon dans 300 ml d'un mélange pyridine/AcOH/H<sub>2</sub>O (2/1/1 ; v/v/v). On traite par 5 g de Nickel de Raney et 30 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O pendant 6 heures à 55°C. On filtre sur céléite®, puis concentre. On reprend par AcOEt et on lave par H<sub>2</sub>O, KHSO<sub>4</sub> à 5 %, H<sub>2</sub>O, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, un solution saturée de NaCl, puis on sèche et concentre. On obtient 3,91 g du produit attendu sous forme d'huile.

RMN : 1,2 : t : 3H ; 1,4 : s : 9H ; 2,9-3,2 : mt : 2H ; 4,0-4,4 : mt : 3H ; 7,4 : d : 1H ; 7,55 : d : 2H ; 7,9 : d : 2H ; 10,0 : s : 1H.

B) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)propanoate d'éthyle.

On place 3,9 g du composé obtenu à l'étape B dans 30 ml de dichloroéthane et on traite par 6,7 g du NaHB(OAc)<sub>3</sub> et 4 ml de (cis)-2,6-diméthylpipéridine pendant 24 heures à TA. On concentre, reprend par de l'éther, puis extrait par KHSO<sub>4</sub> à 5 % puis de l'eau. Les phases aqueuses sont basifiées à pH = 8 par addition de NaHCO<sub>3</sub>, on extrait au DCM, sèche et concentre et on obtient 3 g du produit attendu sous forme d'huile.

RMN: 0,9 : d : 6H ; 1,0 : t : 3H ; 1,05-1,8 : mt : 15H ; 2,3 : m : 2H ; 2,6-2,9 : mt : 2H ; 3,6 : s : 2H ; 2,9-4,1 : mt : 3H ; 7,0-7,2 : mt : 5H.

C) (R) Acide 2-(N-Boc)amino-3-(4-((2,6-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)propanoïque.

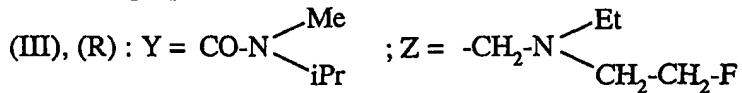
On place 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH et 20 ml de dioxane, puis on ajoute goutte à goutte 7,5 ml de NaOH 1N et on laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute 7,5 ml d'HCl 1N puis on concentre à sec. On effectue une distillation azéotropique par EtOH absolu et le toluène. On reprend par DCM, sèche et filtre pour obtenir 2,7 g du composé attendu sous forme d'une mousse sèche.

RMN : 0,9 : d : 6H ; 1,0-1,4 : mt : 15H ; 2,4 : m : 2H ; 2,6-3,0 : mt : 2H ; 3,65 : s : 2H ; 4,0 : m : 1H ; 7,0 : d : 1H ; 7,2 : d : 2H.

**Préparation 2.45**

2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-(((2-fluoroéthyl)-(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.

5



Ce composé est préparé en suivant le Schéma 9 bis (étape b) de la description ci-dessus.

10

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((éthylamino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.

15

On place 520 mg de 2-(R), 2-(N-Boc)-3-(4-formylphényl)-N-isopropyl-N-méthyl propanamide dans 20 ml de DCE et on traite par 3 ml d'éthaneamine et 633 mg de NaHB(OAc)<sub>3</sub> plus, 1 ml de AcOH pendant une nuit à TA. On concentre puis on reprend par un mélange eau/éther. La phase aqueuse est basifiée à pH = 8 par NaHCO<sub>3</sub> puis on extrait au DCM. On obtient 350 mg du composé attendu sous forme d'huile. Le spectre de RMN est conforme avec la structure du composé.

B)

20

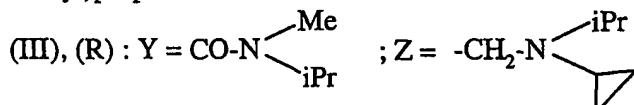
310 mg du composé de l'étape précédente sont dissous dans le DMF (10 ml) et traité par du 2-fluoro-1-iodoéthane (143 mg) en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg) pendant 48 heures à TA. La réaction est concentrée, reprise par AcOEt, extraite par H<sub>2</sub>O puis KHSO<sub>4</sub> à 5 %. La phase aqueuse est basifiée à pH = 8 par NaHCO<sub>3</sub> puis extraite par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On obtient 115 mg du produit attendu sous forme d'huile.

RMN

**Préparation 2.46**

25

2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((cyclopropyl)(isopropyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.



30

Ce composé est préparé en suivant le Schéma 9 bis (étape c).

A) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((cyclopropylamino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.

35

Ce composé est obtenu en faisant réagir le cyclopropylamine sur la 2-(R), 2-(N-Boc)-3-(4-formylphényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation ci-dessus.

B) 2-(R), 2-(N-Boc)amino-3-(4-((cyclopropyl)(isopropyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide.

On place 220 mg du composé de l'étape précédente et 125 µl d'acétone dans 10 ml de DCE et on traite par 180 mg de NaHB(OAc)<sub>3</sub> pendant 24 heures à TA. On concentre, reprend par de l'éther puis extrait par une solution de KHSO<sub>4</sub> à 5 % puis H<sub>2</sub>O. Les phases aqueuses sont basifiées à pH = 8 par NaHCO<sub>3</sub> puis on extrait au DCM et sèche. On obtient 105 mg du composé attendu sous forme d'huile.

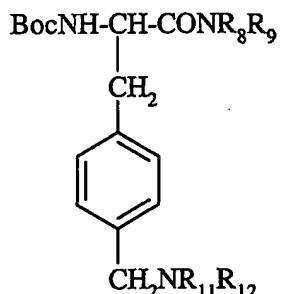
5

En opérant selon les préparations décrites ci-dessus, on prépare les composés intermédiaires décrits dans le tableau ci-après. (On indique dans la colonne de droite le procédé réactionnel utilisé pour la préparation).

10

TABLEAU VI

15



20

25

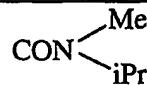
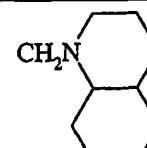
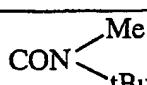
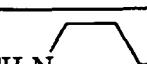
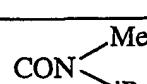
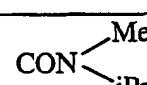
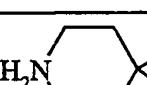
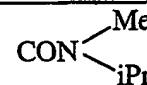
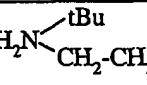
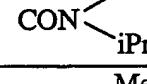
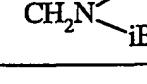
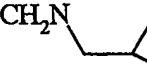
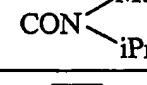
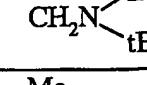
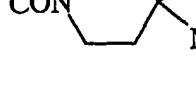
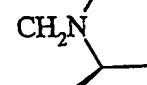
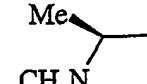
30

35

Préparations (stéréochimie)	CONR <sub>8</sub> R <sub>9</sub>	-CH <sub>2</sub> NR <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	F°C ou RMN	Procédé
2.47 (R)			RMN	a
2.48			RMN	a
2.49			RMN	a
2.50			RMN	a
2.51			RMN	a
2.52 (R)			RMN	a

Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	$\text{F}^\circ\text{C}$ ou RMN	Procédé
2.53	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{CH}_2\text{-CF}_3 \end{cases}$	RMN	c
2.54 (R)	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{iPr} \\ \text{cyclopropyl} \end{cases}$	utilisé brut	c
2.55 (R)	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{cyclohexyl} \\ \text{= F} \\ \text{= F} \end{cases}$	RMN	a
2.56	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{tBu} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Et} \\ \text{Et} \end{cases}$	utilisé brut	a
2.57	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{nBu} \end{cases}$	RMN	a
2.58	$\text{CON} \begin{cases} \text{Et} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{iPr} \\ \text{iPr} \end{cases}$	RMN	d
2.59	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Et} \\ \text{cyclopentyl} \end{cases}$	RMN	a
2.60	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{nPr} \\ \text{CH}_2\text{-cyclopropyl} \end{cases}$	RMN	a
2.61	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Et} \\ \text{nPr} \end{cases}$	RMN	a
2.62	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{cyclohexyl} \\ \text{Me} \end{cases}$	RMN	a
2.63	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2 \end{cases}$	RMN	a
2.64	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{CH}_2\text{-tBu} \end{cases}$	RMN	a
2.65 (R)	$\text{CON} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{iPr} \end{cases}$	$\text{CH}_2\text{N} \begin{cases} \text{Me} \\ \text{Me} \end{cases}$	RMN	a

Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	$\text{F}^\circ\text{C}$ ou RMN	Procédé
5 2.66 (R)			RMN	d
10 2.67			RMN	a
15 2.68			RMN	c
20 2.69 (R)			RMN	a
25 2.70 (R)			RMN	a
30 2.71			RMN	a
35 2.72 (R)			RMN	a
2.73			RMN	d
2.74 (R)			RMN	d
2.75 (R)			RMN	d
2.76			RMN	a
2.77 (R)			RMN	a

Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	$\text{F}^\circ\text{C}$ ou RMN	Procédé	
5	2.78			RMN	a
10	2.79			RMN	a
15	2.80			RMN	a
20	2.81 (R)			RMN	a
25	2.82			103°C	a
30	2.83 (R)			RMN	a
35	2.84			RMN	a
	2.85			RMN	a
	2.86 (R)			RMN	a
	2.87			brut	d
	2.88			130°C	d

Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	F°C ou RMN	Procédé
5 2.89 (R)			RMN	a
10 2.90 (R)			RMN	a
15 2.91 (R)			utilisé brut	a
20 2.92 (R)			RMN	d
25 2.93 (R)			RMN	d
30 2.94 (R)			RMN	d
35 2.95 (R)			RMN	d
2.96 (R)			RMN	d
2.97 (R)			RMN	a

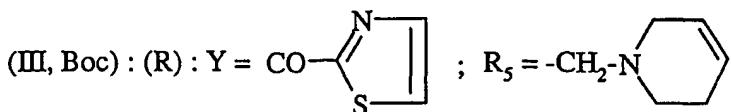
Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	$\text{F}^\circ\text{C}$ ou RMN	Procédé
5 2.98 (R)			RMN	d
10 2.99 (R)			RMN	d
15 2.100 (R)			152°C	d
20 2.101 (R)			RMN	d
25 2.102 (R)			RMN	a
30 2.103 (R)			RMN	d
35 2.104 (R)			120°C	a
30 2.105 (R)			RMN	a
35 2.106			RMN	a

	Préparations (stéréochimie)	$\text{CONR}_8\text{R}_9$	$-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$	$\text{F}^\circ\text{C}$ ou RMN	Procédé
5	2.107 (R)			RMN	a
10	2.108			RMN	a
15	2.109 (R)			RMN	a
20	2.110 (R)			RMN	a
25	2.111 (R)			RMN	a
30	2.112 (R)			RMN	a
35	<p>a) Ce composé est préparé à partir d'un composé (III) dans lequel Z = CN et Y = <math>\text{CONR}_8\text{R}_9</math>, en utilisant le procédé décrit dans le Schéma 9 pour obtenir Z = <math>\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}</math>.</p> <p>b) Ce composé est préparé à partir d'un composé (III) dans lequel Z = CN et Y = <math>\text{CONR}_8\text{R}_9</math>, en utilisant le procédé décrit dans le Schéma 9bis (étape b) pour obtenir Z = <math>\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}</math>.</p> <p>c) Ce composé est préparé à partir d'un composé (III) dans lequel Z = CN et Y = <math>\text{CONR}_8\text{R}_9</math>, en utilisant le procédé décrit dans le Schéma 9bis (étape c) pour obtenir Z = <math>\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}</math>.</p> <p>d) Ce composé est préparé à partir d'un composé (XXXVI) dans lequel Y = <math>\text{CO}_2\text{R}'</math>, en utilisant le procédé décrit dans le Schéma 10 pour obtenir le composé (III) avec Y = <math>\text{CONR}_8\text{R}_9</math>.</p>				

## Préparation 2.113

(R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-(3,6-dihydro)-1(2H)-pyridinylméthyl)phényl)-1-(1,3-thiazol-2-yl)-1-propanone.

5



A) 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanophényl)-N-méthoxy-N-méthylpropanamide.

On mélange 2 g de (N-Boc)-4-cyanophénylalanine, 2,32 g de TBTU, 2,40 ml de DIPEA et 806 mg de chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine dans 30 ml de DCM. Après 24 heures sous agitation à TA, on concentre à sec puis on extrait par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution tampon pH = 2, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis une solution saturée de NaCl. Le composé attendu cristallise dans un mélange d'éther isopropylique et de pentane (1,89 g).

B) 4-(2-(N-Boc)amino-3-oxo-3-(1,3-thiazol-2-yl)propyle)benzonitrile.

On prépare une solution de 1,3-thiazole dans 50 ml de THF à -78°C à laquelle on ajoute goutte à goutte, 9,57 ml de butyllithium 2,5 M dans l'hexane puis le composé de l'étape précédente dissout dans 25 ml de THF. Après 1 heure sous agitation à -78°C, on ajoute 50 ml de solution tampon à pH = 2 et on agite à nouveau 1 heure à TA. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt puis on lave la phase organique par un tampon pH = 2 puis une solution saturée de NaCl. On évapore à sec puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par un mélange heptane/acétone (8/2 ; v/v) pour obtenir 1,65 g du composé attendu.

C) 4-(2-(N-Boc)amino-3-oxo-3-(1,3-thiazol-2-yl)propyl)benzaldehyde.

On place 1,65 g du composé de l'étape précédente, 3 g de Nickel dé Raney et 14 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O dans 100 ml d'un mélange de pyridine/acide acétique/eau (2/1/1 ; v/v/v) et on chauffe à 55°C pendant 3 heures. On élimine le Nickel par décantation puis on concentre. Le milieu réactionnel est extrait par AcOEt puis la phase organique est lavée par un tampon pH = 2, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée de NaCl. On évapore à sec puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange heptane/AcOEt (6/4 ; v/v) pour donner 400 mg du composé attendu.

D) (R) 2-(N-Boc)amino-3-(4-(3,6-dihydro)-1(2H)-pyridinylméthyl)phényl)-1-(1,3-thiazol-2-yl)-1-propanone

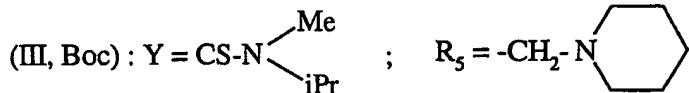
On place 400 mg du composé de l'étape précédente, 105 µl de 1,2,3,6-tétrahydro pyridine et 3,65 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub> dans 20 ml de DCE et on laisse une nuit à TA sous agitation. On concentre à sec puis on reprend le résidu par un tampon pH = 2 et

35

on lave à l'éther. La phase acide est extraite au DCM puis lavée par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On obtient 0,283 g du composé attendu.

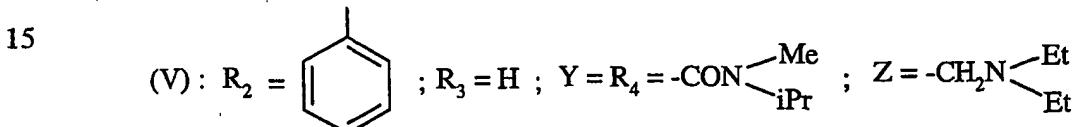
#### Préparation 2.114

5                   2-(N-Boc)amino-N-isopropyl-N-méthyl-3-(4-(1-pipéridinylméthyl)phényl)propanethioamide.



10                 On place 1,33 g du composé de la Préparation 2.15, étape C dans 40 ml de toluène anhydre et on traite par 1,29 g de réactif de Lawesson à 80°C, sous argon, pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (100/4/0,3 ; v/v/v) pour obtenir 0,185 g du composé attendu.

#### Préparation 3.1



A) Acide 3-phénylaminopropionique, TFA.

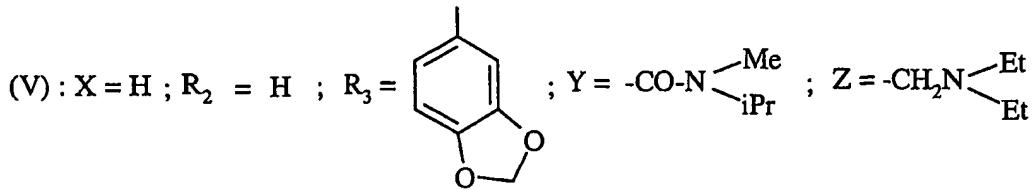
20                 On place 2 g d'ester *tert*butylique de l'acide 3-phénylaminopropionique dans 30 ml de TFA et 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et on laisse 4 heures sous agitation à TA puis on concentre à sec.

B)

25                 A 0°C dans 30 ml de DCM, on mélange le composé obtenu à l'étape précédente avec 3,80 g de 2-amino-3-(4-((diéthylamino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide et 5,02 ml de TEA, on ajoute 4 g de BOP puis on laisse sous agitation 4 heures à TA et on concentre à sec. On extrait à l'éther, lave à l'eau par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis une solution saturée de NaCl. On sèche sur sulfate de sodium puis on chromatographie sur silice en éluant par DCM/MeOH (95/5 ; v/v) + 3 ml de NH<sub>4</sub>OH par litre d'éluant. On obtient 1,924 g du composé attendu.

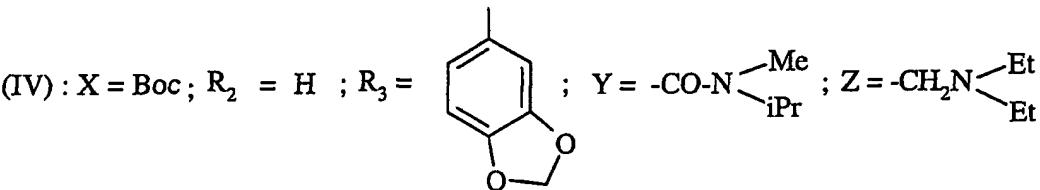
30                 RMN (DMSO + TFA) : 0,8-1,2 ppm : mt : 12H ; 2,3-3,0 ppm : mt : 11H ; 3,3 ppm : m : 2H ; 4,0 ppm : mt : 1H ; 4,2 ppm : s : 2H ; 4,4 ppm : mt : 1H ; 7,0-7,4 ppm : mt : 9H.

## Préparation 3.2



5

A)



10

15

20

On place 1,11 g d'acide 3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ylpropionique, 1,508 g de 2-amino-3-(4-(diéthylaminoéthyl)phényl)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one (préparation 2.8), 1,60 g de BOP et 1,50 ml de TEA dans 20 ml de DCM et on laisse sous agitation 2 heures à TA. Après concentration à sec, on reprend par AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis une solution saturée de NaCl. On sèche sur sulfate de sodium et concentre. Le résidu est tritiqué dans le pentane et on essore le précipité formé. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v) + 4 ml de NH<sub>4</sub>OH par litre d'éluant. On obtient 1,402 g du composé attendu.

B)

25

On place 1,4 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de TFA et 20 ml de DCM et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On concentre à sec puis reprend par du DCM, lave par une solution de NaOH 1N. On sèche sur sulfate de sodium et concentre. L'huile obtenue cristallise au réfrigérateur.

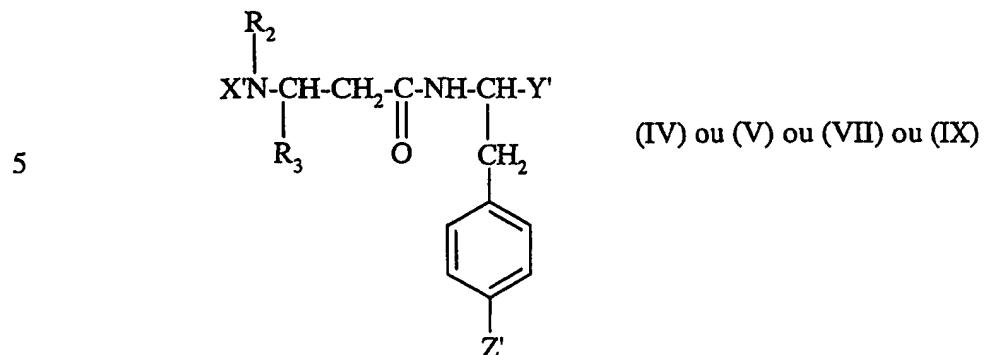
30

RMN : 0,8-1,1 ppm : mt : 12H ; 2,2-2,6 ppm : mt : 9H ; 2,8 ppm : mt : 2H ; 3,5 ppm : s : 2H ; 4,1 ppm : t : 1H ; 4,5-5,0 ppm : mt : 2H ; 6,0 ppm : s : 2H ; 6,8-7,3 ppm : mt : 7H ; 8,5 ppm : mt : 1H.

En opérant comme décrit dans les préparations 1, 2, 3 ci-dessus, on prépare les composés de formule (IV), (V) ou (VII) rassemblés ci-après :

35

TABLEAU VII



Préparations	X'	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Y'	Z'
3.3 2HCl	H	H			$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{Et})_2$
3.4			H		CHO
3.5			H		CHO
3.6		H		CO <sub>2</sub> H	$-\text{CH}_2\text{-N}(\text{Et})_2$
3.7			H		CHO

Préparation 3.3 : RMN (DMSO + TFA) : 1,2 ppm : mt : 6H ; 1,6 ppm : m : 4H ; 2,4-3,2 ppm : mt : 12H ; 4,2 ppm : s : 2H ; 4,5 ppm : mt : 2H ; 7,0-7,5 ppm : mt : 9H.

5 Préparation 3.4 : RMN : 2,2 ppm : t : 2H ; 2,4 ppm : s : 3H ; 2,8-3,1 : mt : 2H ; 3,7 ppm : t : 2H ; 5,0 ppm : m : 1H ; 5,9 ppm : s : 2H ; 6,4 : dd : 1H ; 6,6 ppm : d : 1H ; 6,7 ppm : d : 1H ; 7,1-7,5 ppm : mt : 6H ; 7,7 ppm : d : 2H ; 8,4 ppm : mt : 3H ; 9,9 ppm : s : 1H.

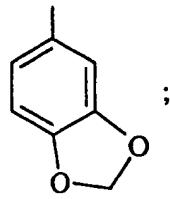
10 Préparation 3.5 : RMN : 2,2 ppm : t : 2H ; 2,4 ppm : s : 3H ; 2,8-3,1 ppm : mt : 2H ; 3,8 ppm : t : 2H ; 5,0 ppm : mt : 1H ; 6,1 : d : 1H ; 6,3 ppm : mt : 1H ; 7,0-7,6 ppm : mt : 10H ; 7,7 ppm : d : 2H ; 8,3 ppm : d : 1H ; 9,9 ppm : s : 1H.

15 Préparation 3.7 : RMN : 2,2 ppm : t : 2H ; 2,4 ppm : s : 3H ; 2,7-3,1 ppm : mt : 2H ; 3,8 ppm : t : 2H ; 5,0 ppm : mt : 1H ; 7,0-7,8 ppm : mt : 13H ; 8,3-8,5 ppm : mt : 3H ; 9,9 ppm : s : 1H.

### Préparation 3.8

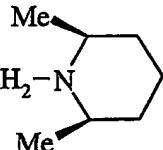
15

(V), (R,R) : R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> =



20

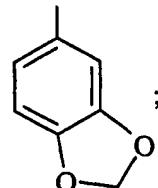
Y = -CON(Me)<sub>iPr</sub> ; Z = -CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>



A)

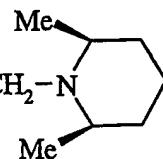
25

(IV) (R,R) : X = Boc ; R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> =



30

Y = -CON(Me)<sub>iPr</sub> ; Z = -CH<sub>2</sub>-N(Me)<sub>2</sub>



35

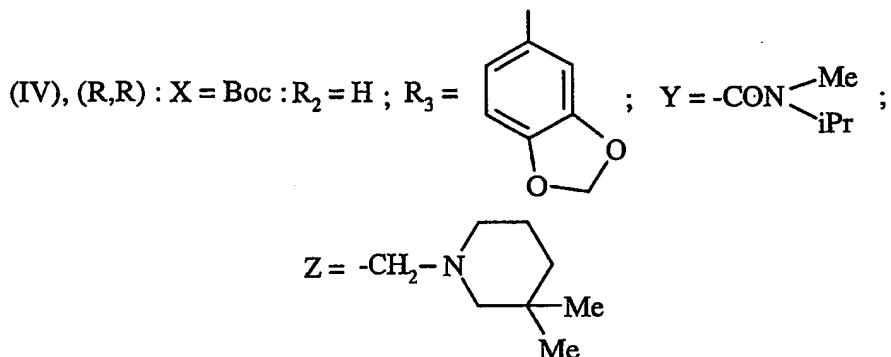
On laisse sous agitation à TA pendant 3 heures un mélange contenant 480 mg du composé de la préparation 2.41, 259 mg du composé de la préparation 1.13, 370 mg de BOP et 440 µl de DIPEA dans 10 ml de DCM. On concentre à sec le milieu puis on reprend par AcOEt, lave à l'eau, extrait au tampon pH = 2 puis basifie la phase

aqueuse à pH = 8 par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On extrait au DCM puis lave par une solution saturée de NaCl pour obtenir 0,437 g du composé attendu.

RMN : 0,5 à 1,6 ppm : m : 27H ; 2,2 à 3,6 ppm : m : 10H ; 3,8 à 5 ppm : m : 4H ; 5,9 ppm : d : 2H ; 6,6 à 7,3 ppm : m : 8H ; 8,1 ppm : t : 1H.

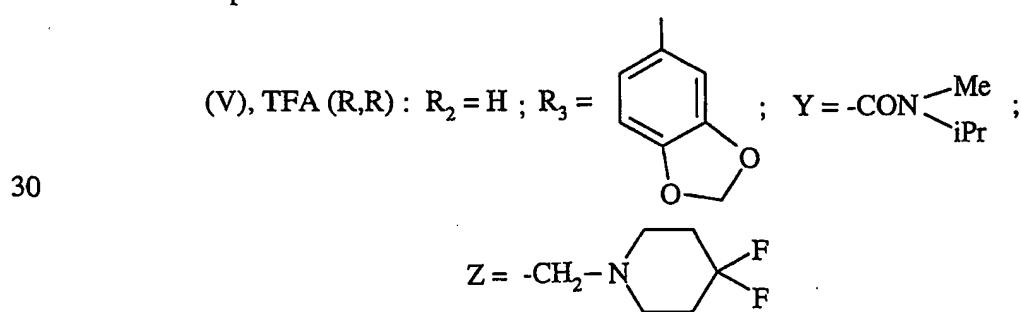
5 B) On laisse sous agitation 4 heures à TA 437 mg du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml de TFA dans 20 ml de DCM. On concentre à sec puis on cristallise dans un mélange éther éthylique/pentane. Le résidu est repris dans un mélange DCM/solution saturée/NaHCO<sub>3</sub> ; la phase organique est séchée et concentrée sous vide à sec pour obtenir 343 mg du composé attendu.

10 Préparation 3.9



20 On place 163 mg du composé obtenu à la préparation 2.42 dans 5 ml de DCM avec 3 ml de TFA et on laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre le milieu puis on tritue dans iPr<sub>2</sub>O et décante pour recueillir l'huile formée. L'huile formée est reprise dans 10 ml de DCM puis on ajoute 115 mg du composé de la préparation 1.13, 170 mg de BOP et on maintient à pH = 7 par addition de DIPEA. Après traitement habituel, on obtient 0,225 g du composé attendu, utilisé brut à l'étape suivante.

25 Préparation 3.10

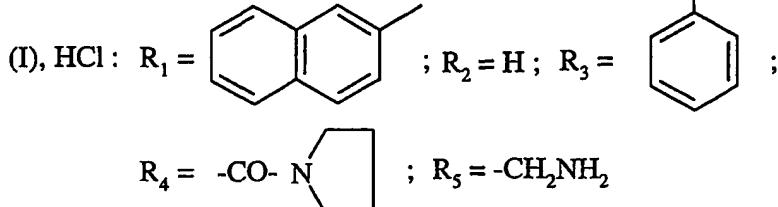


35 Ce composé est préparé selon les méthodes décrites ci-dessus à partir du composé de la préparation 2.43 et du composé de la préparation 1.13.

## EXEMPLE 1

Chlorhydrate de N-[1-(4-aminométhylbenzyl)-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

5



10

A) N-[1-(4-cyanobenzyl)-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide

15

A un mélange de 0,715 g du composé de la préparation 2.1 dans 15 ml d'acetonitrile, on ajoute 0,25 ml de triéthylamine puis 0,71 g du composé de la préparation 1.1 et 0,45 g de DCC et laisse 5 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'acétone, filtre la DCU et concentre sous vide le filtrat. On tritue le résidu dans l'éther puis décante le solvant (plusieurs fois). On obtient 0,61 g du produit attendu après séchage sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, F = 195 - 200°C.

20

RMN : δ (ppm) : 1,40-1,70 : m : 4H ; 2,30-3,40 : m : 8H ; 4,40-4,60 : m : et 4,60-4,70 : m : 2H ; 6,75-8,15 : m : 16H.

B) Chlorhydrate de N-[1-(4-aminométhylbenzyl)-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

25

On dissout 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 4,5 ml d'ammoniaque concentrée, 20 ml de MeOH, 5 ml de dioxane et 20 ml de toluène, ajoute 0,9 g de nickel de Raney® et hydrogène à 50°C et sous une pression de 50 bars pendant 7 heures. On filtre le catalyseur sur Célite®, lave par une solution MeOH/chloroforme et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On reprend le produit obtenu dans de l'éther chlorhydrique, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,85 g du produit attendu.

30

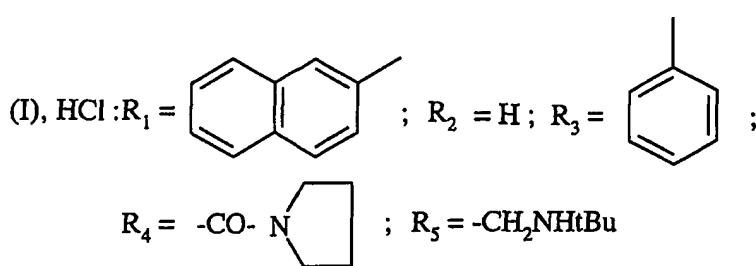
MH<sup>+</sup> = 585

## EXEMPLE 2

Chlorhydrate de N-[1-[4-(*tert*-butylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

35

5



10

15

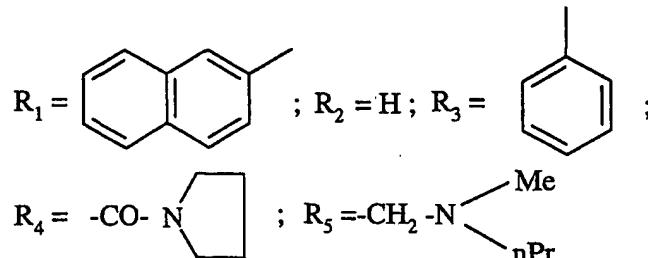
A un mélange de 1,06 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 15 ml de DMF, on ajoute 1,46 ml de DIPEA puis 1,49 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 et 1,38 g de BOP et laisse 2 heures 30 minutes sous agitation à TA en maintenant le pH = 6 par ajout de DIPEA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 0,2N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH/ NH<sub>4</sub>OH (85/15/0,2 ; v/v/v). On dissout le produit obtenu dans 10 ml de MeOH, ajoute 0,2 ml d'HCl 10N et concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur Séphadex® LH20 en éluant par le mélange DCM/MeOH (60/40 ; v/v). On obtient 0,66 g du produit attendu.

RMN : δ (ppm) : 1,3 : s : 9H ; 1,5 - 1,9 : m : 4H ; 2,3 - 3,4 : m : 8H ;  
3,95 : d : 2H ; 4,4 - 4,9 : m : 2H ; 6,8 - 8,6 : m : 18H.

20

**EXEMPLE 3**  
N-[1-[4-(N-propyl-N-méthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

25



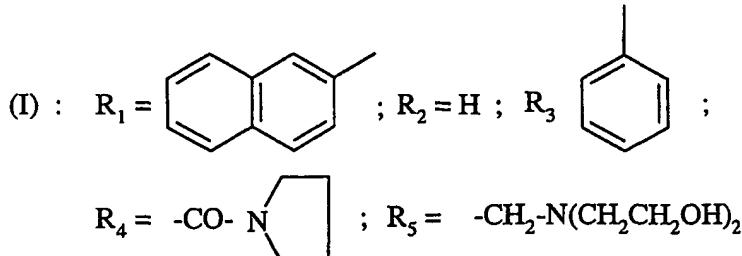
35

A un mélange de 0,39 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 0,41 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,458 ml de triéthylamine puis 0,533 g de BOP et laisse 4 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,3 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 0,75 t : 3H ; 1,2-1,7 : m : 6H ; 2,0 : s : 3H ; 2,15 : t : 2H ; 2,25-3,5 : m : 10H ; 4,1 à 4,8 : m : 2H ; 6,7 à 8,5 : m : 18H.

**EXEMPLE 4**

5 N-[1-[4-[N,N-bis(2-hydroxyéthyl)aminométhyl]benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

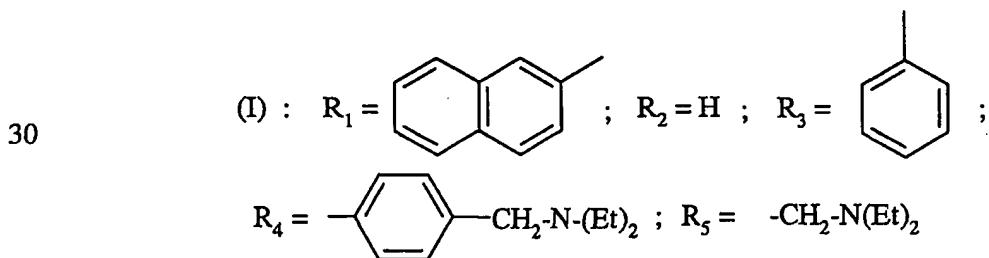


A un mélange du composé obtenu à la Préparation 2.4 dans 15 ml de DMF, on ajoute 1,3 ml de DIPEA puis 0,96 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 1,33 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA en maintenant le pH = 6 par ajout de DIPEA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 0,5N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/ NH<sub>4</sub>OH (90/10/0,2 ; v/v/v). On chromatographie le produit obtenu sur Séphadex® LH 20 en éluant par le mélange DCM/MeOH (60/40 ; v/v). On obtient 0,44 g de produit attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,3 à 1,7 : m : 4H ; 2,2 à 3,6 : m : 18H ; 4,2 à 4,8 : m : 4H ; 6,8 à 8,4 : m : 18H.

**EXEMPLE 5**

25 N-[1,2-bis[4-(diéthylaminométhyl)phényl]éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.



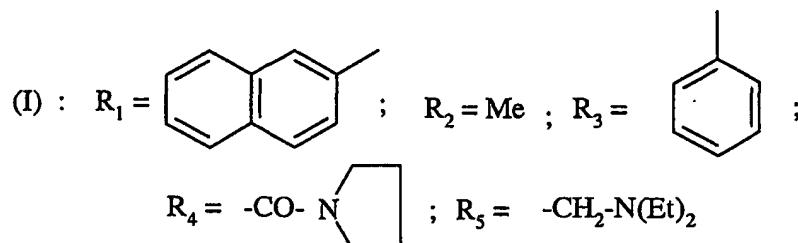
A un mélange de 0,82 g du composé obtenu à la Préparation 2.5 dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,8 ml de DIPEA puis 0,39 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 0,53 g de BOP et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA en maintenant le

pH = 6 par ajout de DIPEA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 0,1N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur Séphadex® LH 20 en éluant par le mélange DCM/MeOH (60/40 ; v/v). On obtient 0,32 g du produit attendu.

5 RMN : δ (ppm) : 0,85 : t : 12H ; 2,1 à 3,6 : m : 16H ; 4,4 à 4,9 : m : 2H ; 6,6 à 8,4 : m : 22H.

#### EXEMPLE 6

10 N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-[méthyl-(naphtalène-2-sulfonyl)amino]-3-phénylpropionamide.



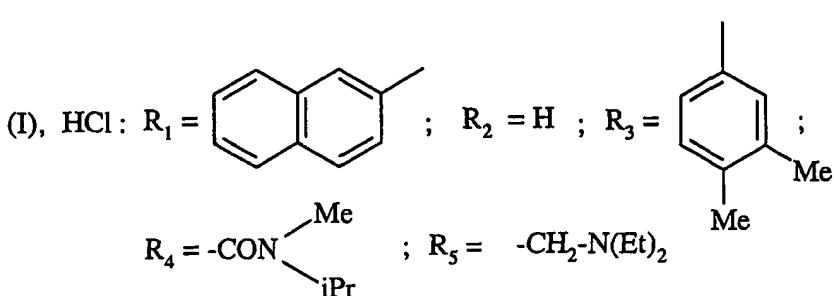
A un mélange de 0,72 g du composé obtenu à la Préparation 2.7 dans 6 ml de DMF, on ajoute 1 ml de DIPEA, puis 0,51 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 et 0,67 g de BOP et laisse 3 heures sous agitation à TA en maintenant le pH = 6 par ajout de DIPEA. On extrait le mélange réactionnel à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 0,5N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90/10/0,2 ; v/v/v). On obtient 0,27 g du produit attendu.

25 RMN : δ (ppm) : 0,95 : t : 6H ; 1,35 à 1,8 : m : 4H ; 2,1 à 3,6 : m : 12H ; 4,0 à 4,6 : m : 3H ; 5,55 : mt : 1H ; 6,8 à 8,6 : m : 17H.

#### EXEMPLE 7

30 Chlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(N-isopropyl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]-3-(3,4-diméthylphényl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionamide.

5



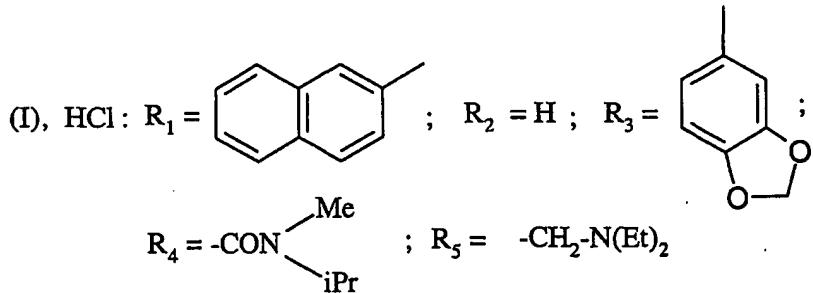
A un mélange de 0,288 g du composé obtenu à la Préparation 1.4 et 0,4 g du composé obtenu à la Préparation 2.8 dans 15 ml de DCM et 3 ml de DMF, on ajoute 0,312 ml de triéthylamine puis 0,332 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par NaOH 1N, à l'eau et concentre sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On dissout le résidu dans l'acetonitrile, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,263 g du produit attendu.

RMN : δ (ppm) : 0,6-1,3 : m : 12H ; 1,6-1,8 : m : 6H ; 2,3-3,2 : m : 11H ; 3,7-4,9 : m : 5H ; 6,4-8,4 : m : 16H.

#### EXEMPLE 8

20 Chlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(N-isopropyl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionamide.

25



30 A un mélange de 0,95 g du composé obtenu à la Préparation 1.7 et 1,27 g du composé obtenu à la Préparation 2.8 dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,996 ml de triéthylamine et 1,16 g de BOP et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (93/7 ; v/v). On dissout le produit obtenu

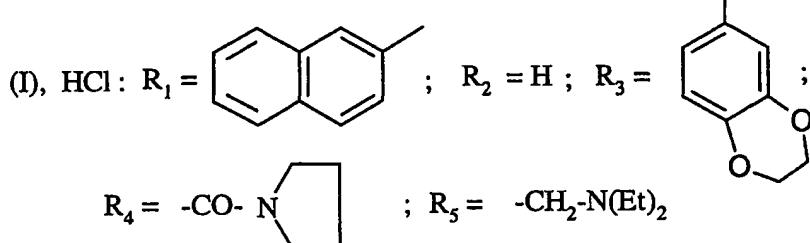
dans AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,78 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther iso.

5 RMN :  $\delta$  (ppm) : 0,6 à 1,4 : m : 12H ; 2,2 à 3,2 : m : 11H ; 3,7 à 5,0 : m : 5H ; 5,2 à 5,8 : m : 2H ; 6,2 à 8,5 : m : 16H ; 10,4 : s : 1H.

#### EXEMPLE 9

Chlorhydrate de N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)propionamide.

10



20

A un mélange de 0,494 g du composé obtenu à la Préparation 1.8 et 0,450 g du composé obtenu à la Préparation 2.7 dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,497 ml de triéthylamine et 0,529 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, par NaOH 1N, à l'eau, sèche sur  $Na_2SO_4$  et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans un mélange propan-2-ol/acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,280 g du produit attendu.

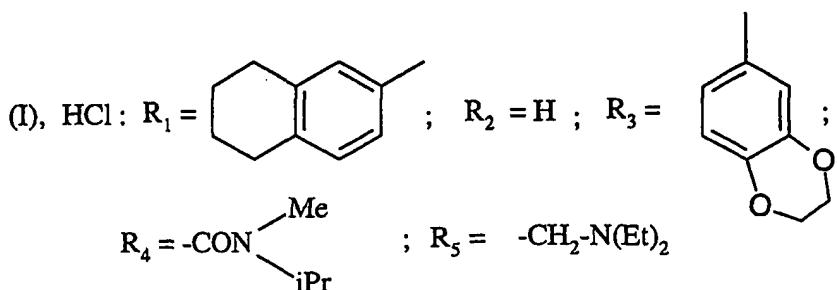
25

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,2 : mt : 6H ; 1,4 à 1,8 : m : 12H ; 3,6 à 5,0 : m : 8H ; 6,1 à 8,4 : m : 16H ; 10,5 : s : 1H.

#### EXEMPLE 10

30

Chlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(N-isopropyl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]-3-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-3-(5,6,7,8-tétrahydro naphtalène-2-sulfonylamino) propionamide.

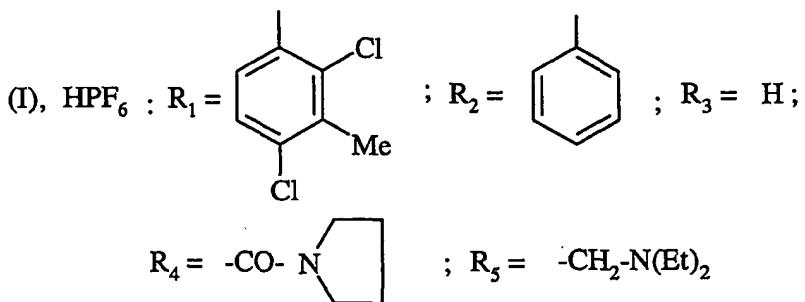


A un mélange de 0,312 g du composé obtenu à la Préparation 1.9 et 0,4 g du composé obtenu à la Préparation 2.8 dans 15 ml de DCM et 3 ml de DMF, on ajoute 0,312 ml de triéthylamine puis 0,332 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 4, à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On dissout le produit obtenu dans AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,24 g du produit attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 0,6-1,0 : m : 6H ; 1,05-1,35 : m : 6H ; 1,4 à 1,8 : m : 4H ; 2,2 à 3,1 : m : 15H ; 3,9-5,0 : m : 9H ; 6,2 à 8,4 : m : 12H.

### **EXAMPLE 11**

Hexafluorophosphate de N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-[(2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyl)phénylamino]propionamide.



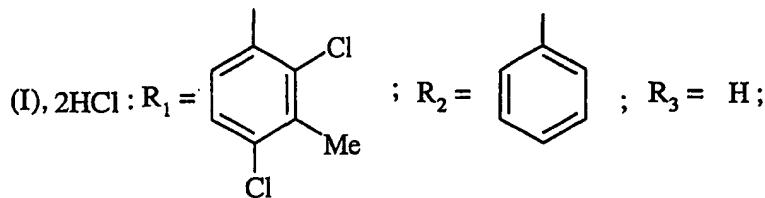
On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 3 à partir de 0,46 g du composé obtenu à la Préparation 2.7 et 0,475 g du composé obtenu à la Préparation 1.10 dans 10 ml de DCM et 0,511 ml de triéthylamine puis 0,595 g de BOP. On obtient 0,35 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, F = 204-208°C.

35 RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,05 : t : 6H ; 1,4 à 1,8 : m : 4H ; 2,2 : t : 2H ; 2,4 : s : 3H ;  
2,5 à 3,5 : m : 10 H ; 3,6 à 4,6 : m : 5H ; 6,8 à 7,7 : m : 11H ; 8,3 : d : 1H ;  
10,4 : se : 1H.

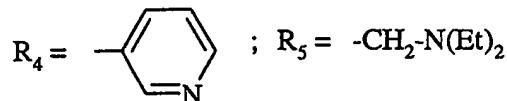
## EXEMPLE 12

Dichlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(pyrid-3-yl)éthyl]-3-[(2,4-dichloro-3-méthylbenzènesulfonyl)phénylamino] propionamide.

5



10



15

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 8 à partir du composé obtenu brut à la Préparation 2.10, 0,454 g du composé obtenu à la Préparation 1.10 dans 20 ml de DCM, 0,326 ml de triéthylamine et 0,518 g de BOP. On chromatographie le produit obtenu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 2 % (95/5/0,5 ; v/v/v). On dissout le produit obtenu dans AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange AcOEt/éther iso, F = 155°C (décomposition).

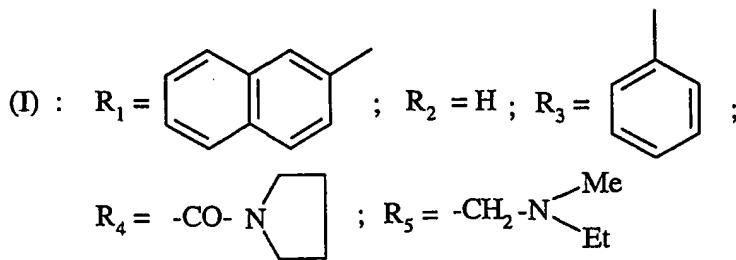
20

RMN : δ (ppm) : 1,1 : t : 6H ; 2,2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,7 à 3,2 : m : 6H ; 3,8 : t : 2H ; 4,1 : de : 2H ; 5,1 : qd : 1H ; 6,8 à 9,0 : m : 16H ; 10,8 : s : 1H ;

## EXEMPLE 13

N-[1-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

25



30

A) 3-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)phényl]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionylamino]propionate d'éthyle.

35

A un mélange de 0,578 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 0,430 g du composé obtenu à la Préparation 2.11 dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,791 g de BOP et 0,226 ml de triéthylamine et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à

l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/4 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu.

5           B) Acide 3-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)phényle]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionylamino]propionique.

A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml d'EtOH et 10 ml de dioxane, on ajoute 1,7 ml de KOH 1N et chauffe à 60°C pendant 10 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute 1,7 ml d'HCl 1N et concentre sous vide. On reprend le résidu à l'EtOH et reconcentre sous vide. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

10           C) N-[1-[4-(N-éthyl-N-méthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

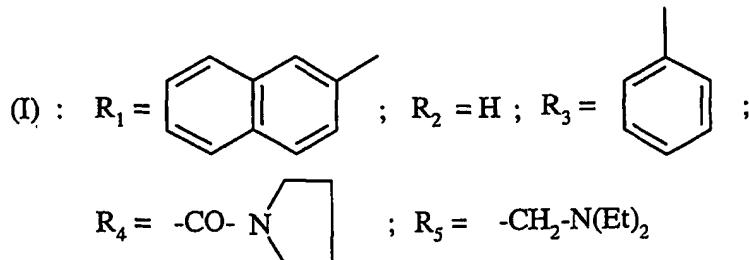
15           A un mélange du composé obtenu à l'étape précédente et 0,07 ml de pyrrolidine dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,403 g de BOP et 0,115 ml de triéthylamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,4 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

20           RMN : δ (ppm) : 1,1 : t : 3H ; 1,3 à 1,85 : m : 4H ; 2,1 : s : 3H ; 2,2 à 3,5 : m : 12H ; 4,2 à 5,0 : m : 2H ; 6,8 à 8,6 : m : 18H.

#### EXAMPLE 14

N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

25



30

A) 3-[4-(Diéthylaminométhyl)phényle]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionylamino]propionate d'éthyle.

35           On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 0,599 g du composé obtenu à la Préparation 1.11, 0,368 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.7 et 0,184 ml de triéthylamine dans 10 ml de DMF. Après concentration sous vide du mélange réactionnel, on extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau,

par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,715 g du produit attendu.

B) Acide 3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionylamino]propionique.

5 A un mélange de 0,715 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml d'EtOH et 10 ml de dioxane, on ajoute 1,75 ml de KOH 1N et chauffe une nuit à 60°C. On ajoute 1,75 ml d'HCl 1N et concentre sous vide. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

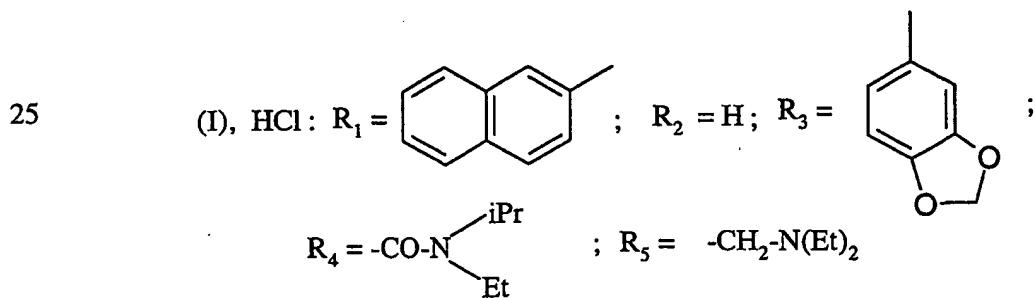
10 C) N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

15 A un mélange du composé obtenu à l'étape précédente et 0,098 ml de pyrrolidine dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,161 ml de triéthylamine et 0,515 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,618 g du produit attendu.

RMN : δ (ppm) : 0,8 à 1,0 : t : 6H ; 1,3 à 1,7 : m : 4H ; 2,2 à 3,5 : m : 14H ; 4,1 à 4,8 : m : 2H ; 6,7 à 8,4 : m : 18H.

#### EXAMPLE 15

20 Chlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(N-éthyl-N-isopropyl carbamoyl)éthyl]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino) propionamide.



30 A) 3-[4-(Diéthylaminométhyl)phényl]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-(benzo [1,3]dioxol-5-yl)propionylamino]propionate d'éthyle.

35 A un mélange de 0,589 g du composé obtenu à la Préparation 1.7 et 0,410 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.7 dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,652 g de BOP et 0,205 ml de triéthylamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans un mélange AcOEt/NaHCO<sub>3</sub> saturée, lave la phase

organique à l'eau par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,839 g du produit attendu.

B) Acide 3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-2-[3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionylamino]propionique.

5 A un mélange de 0,83 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 7 ml de MeOH, 7 ml d'EtOH et 7 ml de dioxane, on ajoute 1,9 ml de KOH 1N et laisse 4 heures sous agitation à TA. On ajoute 1,9 ml de HCl 1N et concentre sous vide. On reprend le résidu par le mélange EtOH/MeOH (50/50 ; v/v), concentre sous vide, reprend au toluène et concentre sous vide à nouveau. On obtient 1,204 g du produit attendu.

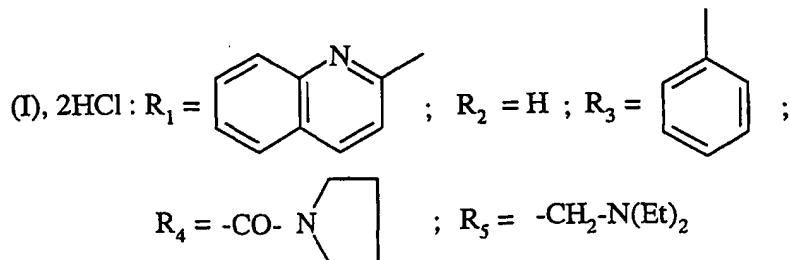
10 C) Chlorhydrate de N-[2-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-1-(N-éthyl-N-isopropyl carbamoyl)éthyl]-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-(naphtalène-2-sulfonylamino) propionamide.

15 A un mélange de 0,6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,126 ml de N-éthylisopropylamine dans 15 ml de DCM, on ajoute 0,46 g d'hexafluorophosphate de bromotripyrrolidinophosphonium et 0,33 ml de DIPEA et laisse 24 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, extrait la phase organique par une solution tampon pH = 4, alcalinise la phase aqueuse par ajout d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, acidifie à pH = 20 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,058 g du produit attendu.

25 RMN : δ (ppm) : 0,6-1,4 : m : 15H ; 2,2-3,3 : m : 10H ; 3,7-4,9 : m : 5H ; 5,3-5,8 : m : 2H ; 6,3- 8,5 : m : 16H ; 10,5 : s : 1H.

#### EXEMPLE 16

30 Dichlorhydrate de N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-phényl-3-(quinoléine-2-sulfonylamino) propionamide.



A) 3-[4-(Diéthylaminométhyl)phényl]-2-[3-phényl-3-(quinoléine-2-sulfonyl amino)propionylamino]propionate d'éthyle.

5 A un mélange de 0,376 g du composé obtenu à la Préparation 1.12 et 0,421 g du composé obtenu à l'étape B de la Préparation 2.7 dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,467 g de BOP puis 0,147 ml de triéthylamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans une solution de NaHCO<sub>3</sub>, extrait à l'AcOEt, lave par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, extrait par HCl 1N, alcalinise la phase aqueuse acide par ajout de NaHCO<sub>3</sub> solide, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,455 g du produit attendu.

10 B) Acide 3-[4-(diéthylaminométhyl)phényl]-2-[3-phényl-3-(quinoléine-2-sulfonyl amino)propionylamino]propionique.

15 A un mélange de 0,455 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'EtOH et 5 ml de dioxane, on ajoute 1,63 ml de NaOH 1N et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute 1,63 ml d'HCl 1N et concentre sous vide. On reprend le résidu au toluène et concentre à nouveau sous vide. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

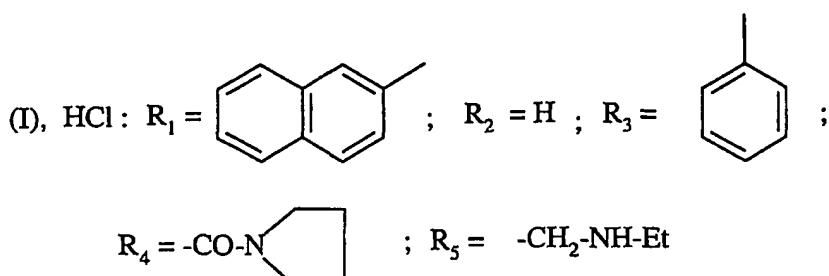
20 C) Dichlorhydrate de N-[1-[4-(diéthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-phényl-3-(quinoléine-2-sulfonylamino) propionamide.

25 A un mélange du composé obtenu à l'étape précédente et 0,063 ml de pyrrolidine dans 10 ml de DMF, on ajoute 0,103 ml de triéthylamine puis 0,327 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans un mélange AcOEt/NaHCO<sub>3</sub> saturée, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v) puis par le mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90/10/0,4 ; v/v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,086 g du produit attendu.

30 RMN : δ (ppm) : 1,0 à 1,9 : m : 10H ; 2,45 à 3,55 : m : 12H ; 4,0 à 5,0 : m : 4H ; 6,8 à 8,9 : m : 17H ; 10,1 : s : 1H.

#### EXAMPLE 17

Chlorhydrate de N-[1-[4-(éthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.



A) N-[1-[4-formylbenzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

10 A un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXAMPLE 1 et 40 ml d'acide formique à 75 %, on ajoute 3 g d'alliage aluminium/nickel et chauffe à reflux pendant 2 heures. On essore à chaud un insoluble, le lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu au chloroforme, essore un insoluble, le lave avec le mélange MeOH/chloroforme et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu au chloroforme, filtre, lave le filtrat par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,4 g du produit attendu.

15

B) Chlorhydrate de N-[1-[4-(éthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

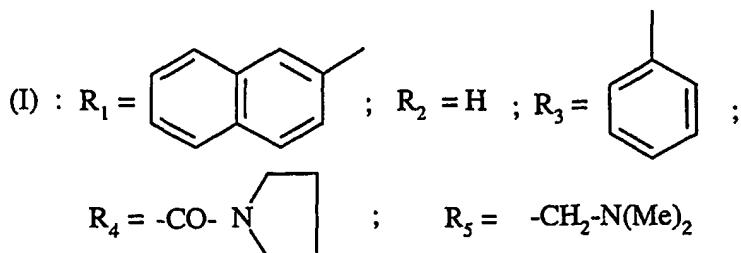
20 A un mélange de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,057 g de cyanoborohydrure de sodium, 0,077 g de chlorhydrate d'éthylamine et 0,119 ml de triéthylamine dans 15 ml de MeOH, on ajoute AcOH jusqu'à pH = 5 et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, Tâve la phase organique par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, par une solution tampon KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (90/10 ; v/v) puis DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (90/10/0,4 ; v/v/v). On dissout le produit obtenu dans AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,112 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange MeOH/éther.

25

30 RMN : δ (ppm) : 1,0 à 1,9 : m : 7H ; 2,3 à 3,4 : m : 10H ; 4,0 : s : 2H ; 4,25 à 4,8 : m : 2H ; 6,6 à 8,2 : m : 14H .

#### EXAMPLE 18

35 N-[1-[4-(diméthylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.



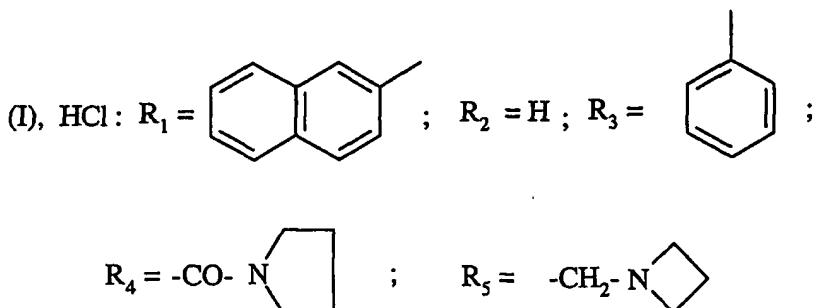
A une solution de 0,830 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXAMPLE 17 dans 10 ml de DCM, on ajoute 1 ml d'AcOH, 0,129 g de chlorhydrate de diméthylamine puis, par portions, 0,456 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse 18 heures sous agitation à TA. On dilue le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,52 g du produit attendu.

15  $\text{MH}^+ = 613$

#### EXAMPLE 19

Chlorhydrate de N-[1-[4-(azétidin-1-ylméthyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

20



25

30

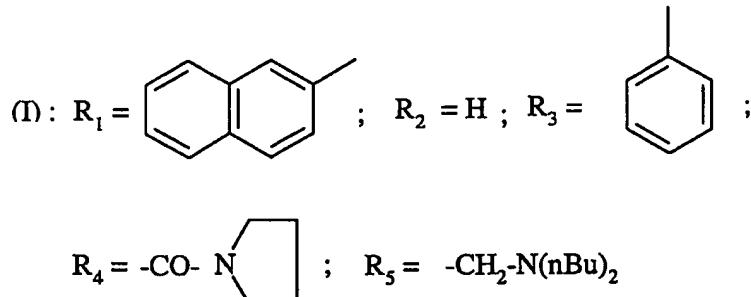
35

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 0,489 g du composé obtenu à l'étape A de l'EXAMPLE 17, et 0,086 g de chlorhydrate d'azétidine et 116 µl de TEA dans 15 ml de MeOH. Puis on ajoute 0,072 ml d'AcOH, laisse 15 minutes sous agitation à TA, ajoute 0,079 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v) puis DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (95/5/0,5 ; v/v/v). On dissout le produit obtenu dans l'AcOEt, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,115 g du produit attendu.

RMN :  $\delta$  (ppm) : 1,4-1,8 : m : 4H ; 2,1 à 3,25 : m : 10H ; 3,6-4,8 : m : 8H ; 6,8-8,5 : m : 18H ; 10,85 : s : 1H.

**EXEMPLE 20**

5 N-[1-[4-(dibutylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.



A) N-[1-[4-(hydroxyméthyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

15 A un mélange de 3,5 g du composé obtenu à l'EXAMPLE 1 dans 100 ml d'eau et 20 ml de dioxane, on ajoute 0,57 g de nitrite de sodium et chauffe à 110°C pendant 2 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'éther et essore le précipité formé. On obtient 2,78 g du produit attendu.

20 B) N-[1-[4-(chlorométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide et N-[1-[4-(méthylsulfonyloxyméthyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

25 A une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, on ajoute 0,3 ml de triéthylamine puis 0,167 ml de chlorure de méthanesulfonyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On rajoute 0,3 ml de triéthylamine puis 0,167 ml de chlorure de méthanesulfonyle, laisse 30 minutes sous agitation et concentre sous vide le mélange réactionnel. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,68 g du mélange de produits attendus.

30 C) N-[1-[4-(dibutylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

35 A une solution de 0,245 g de dibutylamine dans 5 ml de THF, on ajoute 0,045 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 1 g du composé obtenu à l'étape précédente et laisse 18 heures sous

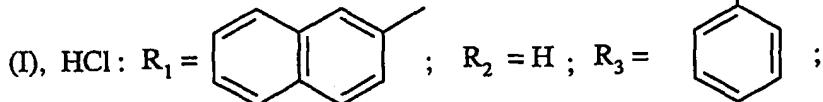
agitation à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,2 g du produit attendu.

5             $\text{MH}^+ = 698$

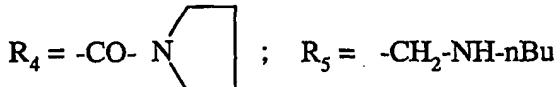
**EXEMPLE 21**

Chlorhydrate de N-[1-[4-(butylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl) éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

10



15



A) Chlorhydrate de N-[1-[4-(N-benzyl-N-butylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl) éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

20

A une solution de 0,397 g de N-butylbenzylamine dans 5 ml de THF, on ajoute 0,073 g d'hydrure de sodium à 80 % dans l'huile et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 1,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'EXAMPLE 20 et laisse 18 heures sous agitation à TA. On essore l'insoluble, le lave au THF et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par HCl 0,1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (96/4 ; v/v). On obtient 0,265 g du produit attendu.

25

B) Chlorhydrate de N-[1-[4-(butylaminométhyl)benzyl]-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl) éthyl]-3-(naphtalène-2-sulfonylamino)-3-phénylpropionamide.

30

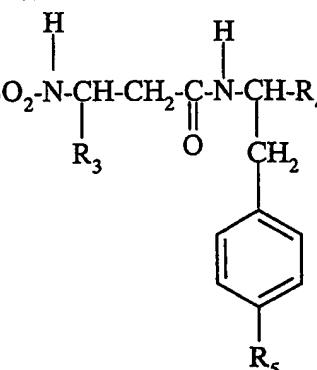
A une solution de 0,47 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH, on ajoute 0,6 ml d'HCl 1N puis 0,5 g de palladium sur charbon à 10 % et on hydrogène à TA et sous une pression de 13332 Pa pendant 18 heures. On filtre le catalyseur sur Célite®, lave par un mélange MeOH/chloroforme et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange chloroforme/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,12 g du produit attendu.

35

$\text{MH}^+ = 641$

En procédant selon les modes opératoires décrits dans les EXEMPLES précédents, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le TABLEAU VIII ci-après.

TABLEAU VIII



(I)

5

10

15

20

25

30

35

Exemples	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sel masse ou RMN
22 (a)		-CO- N(	-CH <sub>2</sub> - N(	RMN
23 (b)		-CO- N(	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	HCl RMN
24 (c)		-CO- N(	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN
25 (d)		-CO- N(	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN
26 (e)		-CO-N(Me) iPr	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	RMN

Exemples	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sel masse ou RMN
5 27 (f)		-CO-N(iPr) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	HCl RMN
10 28 (g)		-CO- N	-CH <sub>2</sub> -N(n-Pr) <sub>2</sub>	HCl RMN
15 29 (h)		-CO- N	-CH <sub>2</sub> -N(iPr) <sub>2</sub>	HCl RMN
20 30 (i)		-CO-N <sup>Me</sup>	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	HCl RMN
25 31 (j)		-CO- N	-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>	HCl RMN
30 32 (k)		-CO- N	-CH <sub>2</sub> -NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Masse
33 (l)		-CO- N	-CH <sub>2</sub> -N	Masse

Exemples	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sel masse ou RMN
5 34 (m)		-CO-N(Me) iPr	-CH <sub>2</sub> -N(cyclohexyl)	RMN
10 35 (n)		-CO-N(Me) iPr	-CH <sub>2</sub> -N(Me)cyclopentyl	RMN
15 36 (o)		-CO-N(Me) iPr	-CH <sub>2</sub> -N(cyclohexyl)-OH	RMN

20 Masse ou Spectres de RMN du proton à 200 MHz dans DMSO-d<sub>6</sub> des composés des EXEMPLES du TABLEAU I.

EXEMPLE 22 : δ (ppm) : 1,2 - 1,9 : m : 10H ; 2,5 - 3,4 : m : 12H ; 4,2 : s : 2H ; 4,45 : t : 1H ; 4,7 : t : 1H ; 6,8 - 8,3 : m : 16H.

EXEMPLE 23 : δ (ppm) : 1,2 : t : 6H ; 1,4-1,75 : m : 4H ; 1,8 : s : 3H ; 2,2-3,2 : m : 12H ; 4,0-4,8 : m : 4H ; 6,5-8,4 : m : 17H ; 10,4 : s : 1H.

EXEMPLE 24 : δ (ppm) : 0,9 : t : 6H ; 1,3-1,6 : m : 4H ; 2,2-3,5 : m : 20H ; 4,2-4,7 : m : 2H ; 5,85 : t : 1H ; 6,15 : d : 2H ; 6,8-8,3 : m : 13H.

EXEMPLE 25 : δ (ppm) : 1,0 : t : 6H ; 1,4-1,8 : m : 4H ; 2,3-3,7 : m : 20H ; 4,3-4,8 : m : 2H ; 6,4-8,4 : m : 16H.

EXEMPLE 26 : δ (ppm) : 0,5-1,0 : m : 12H ; 2,2-2,9 : m : 11H ; 3,35-5,0 : m : 9H ; 6,2-8,4 : m : 16H.

EXEMPLE 27 : δ (ppm) : 0,5-1,4 : m : 18H ; 2,2-3,1 : m : 8H ; 3,15-4,8 : m : 10H ; 6,2-8,3 : m : 16H ; 10,35 : s : 1H.

EXEMPLE 28 : δ (ppm) : 0,6-0,9 : mt : 6H ; 1,3-1,9 : mt : 8H ; 2,2-3,65 : mt : 12H ; 4,0-4,9 : m : 4H ; 6,7-8,5 : m : 18H ; 10,5 : se : 1H.

EXEMPLE 29 :  $\delta$  (ppm) : 1,0-1,8 : m : 16H ; 2,2-3,7 : m : 10H ; 4,0-4,8 : m : 4H ; 6,7-8,5 : m : 18H ; 9,2 : se : 1H.

EXEMPLE 30 :  $\delta$  (ppm) : 1,3-1,8 : m : 4H ; 2,2-3,8 : m : 8H ; 3,9-5,0 : m : 6H ; 6,6-8,8 : m : 22H ; 11,35 : mt : 1H.

5 EXEMPLE 31 :  $\delta$  (ppm) : 1,0-1,3 : mt : 6H ; 1,4-1,8 : m : 4H ; 2,2-3,2 : m : 12H ; 4,0-4,7 : m : 4H ; 5,2-5,7 : m : 2H ; 6,2-8,4 : m : 16H ; 10,2 : se : 1H.

EXEMPLE 32 :  $MH^+$  = 629

EXEMPLE 33 :  $MH^+$  = 639

10 EXEMPLE 34 :  $\delta$  (ppm) : 0,5-1,0 : m : 6H ; 1,25-1,65 : m : 6H ; 2,1-3,0 : m : 11H ; 3,2-4,9 : m : 5H ; 5,2-5,8 : m : 2H ; 6,2-8,4 : m : 16H.

EXEMPLE 35 :  $\delta$  (ppm) : 0,4-0,9 : m : 6H ; 1,15-2,1 : m : 11H ; 2,15-2,9 : m : 8H ; 3,2-4,8 : m : 5H ; 5,2-5,7 : mt : 2H ; 6,2-8,3 : m : 16H.

EXEMPLE 36 :  $\delta$  (ppm) : 0,4-0,8 : m : 6H ; 1,05-2,65 : m : 4H ; 2,7-2,9 : m : 11H ; 3,2-4,8 : m : 7H ; 5,2-5,65 : m : 2H ; 6,2-8,3 : m : 16H.

15 (a) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 3 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.1 et du composé obtenu à la Préparation 2.6.

(b) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 3 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.3 et du composé obtenu à la Préparation 2.7. Le produit brut obtenu est dissout dans l'AcOEt, on acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, dilue à l'éther et essore le précipité formé.

20 (c) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 3 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.5 et du composé obtenu à la Préparation 2.7.

(d) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 3 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.6 et du composé obtenu à la Préparation 2.7.

25 (e) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 7 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.8 et du composé obtenu à la Préparation 2.8, sans faire le chlorhydrate.

(f) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 8 à partir du composé obtenu à la Préparation 1.8 et du composé obtenu à la Préparation 2.9.

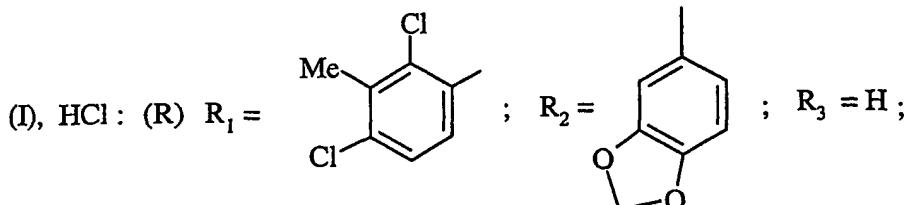
30 (g) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 13 étape A, à partir du composé obtenu à la Préparation 1.1 et du composé obtenu à la Préparation 2.12, puis saponification par KOH 1N selon l'étape B et le couplage avec la pyrrolidine selon l'étape C. A la fin de l'étape C formation du chlorhydrate dans l'AcOEt par ajout d'éther chlorhydrique.

35 (h) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXAMPLE 13 étape A à partir du composé obtenu à la Préparation 1.1 et du composé obtenu à la Préparation

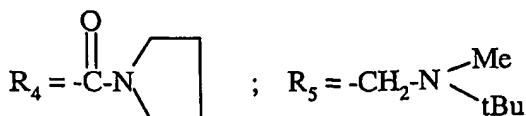
2.13, puis saponification par KOH 1N selon l'étape B et couplage avec la pyrrolidine selon l'étape C. Formation du chlorhydrate selon (g) ci-dessus.

- (i) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 13, à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 15 et de N-méthylcyclopentylamine. On chromatographie le produit obtenu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5/0,4 ; v/v/v) puis forme le chlorhydrate dans AcOEt/éther chlorhydrique.
- (j) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'EXEMPLE 13, à partir du composé obtenu à l'étape B de l'EXEMPLE 15 et de pyrrolidine. On chromatographie le produit obtenu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95/5/0,4 ; v/v/v) puis forme le chlorhydrate dans AcOEt/éther chlorhydrique et cristallise dans MeOH/éther.
- (k) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 17, à partir du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 18 et de 2-aminoéthanol.
- (l) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 18, à partir du composé obtenu à l'étape A de l'EXEMPLE 17 et de pyrrolidine.
- (m) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 8, à partir du composé obtenu à la Préparation 1.7 et du composé obtenu à la Préparation 2.15, sans effectuer la chromatographie, ni la salification.
- (n) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 8, à partir du composé obtenu à la Préparation 1.7 et du composé obtenu à la Préparation 2.16, sans effectuer la chromatographie, ni la salification.
- (o) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'EXEMPLE 8, à partir du composé obtenu à la Préparation 1.7 et du composé obtenu à la Préparation 2.17, sans effectuer la chromatographie, ni la salification.

#### EXEMPLE 37



30



35

A) (R) N-[1-(4-cyanobenzyl)-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-[N-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)amino]propionamide.

Ce composé est obtenu par action du composé de la préparation 1.17 sur le composé de la préparation 2.18.

5 B) (R) N-[1-(4-formylbenzyl)-2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-[N-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)amino]propionamide.

A 0°C, on place 550 mg du composé de l'étape précédente dans 16 ml d'un mélange pyridine/acide acétique/eau (2/1/1) et on ajoute 1,3 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et 260 mg de Nickel de Raney. On chauffe le milieu réactionnel 2 heures à 55°C puis on filtre sur Célite®, rince par un mélange EtOH/DCM (1/1) et concentre le filtrat. On extrait par AcOEt puis on lave successivement par de l'eau (2 fois), une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, de l'eau, une solution de KHSO<sub>4</sub> à 5 %, une solution de NaCl saturée. On obtient le produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

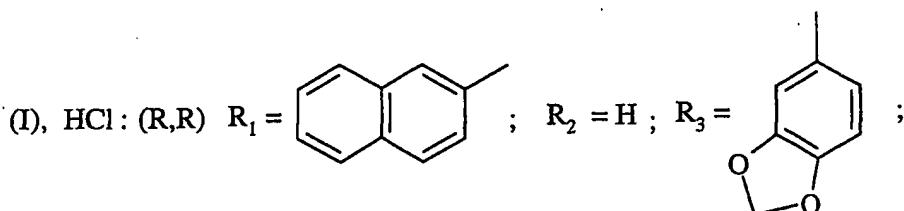
126

15 C) On place le produit obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de dichlorométhane et l'on traite par 160 µl de méthyl-*tert*-butylamine et 264 mg de NaHB(OAc)<sub>3</sub>. Après 24 heures sous agitation à TA, le milieu est dilué par DCM puis lavé successivement par de l'eau (2 fois), une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée de NaCl. On prépare le chlorhydrate par addition de Et<sub>2</sub>O saturé en HCl gaz à une solution du composé dans AcOEt/Et<sub>2</sub>O (1/1 ; v/v). On obtient 0,36 g du composé attendu qui cristallise dans un mélange AcOEt/Et<sub>2</sub>O, F = 166°C.

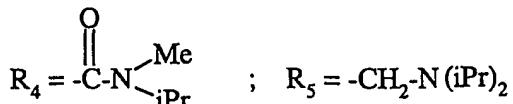
$$\alpha_D^{25} = -7,8 \text{ (c = 1 ; MeOH).}$$

25 RMN : 1,4-2,05 ppm : m : 13H ; 2,2-4,8 ppm : m : 16H ; 6,15 ppm : s : 2H ; 6,65-7,8 ppm : m : 9H ; 8,5 ppm : d : 1H ; 9,95 ppm : se : 1H.

EXAMPLE 38



30



35 A) (R,R) 2-((3-(N-Boc)amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propanoyl)amino)-3-(4-(diisopropylaminométhyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On mélange 237 mg du composé obtenu à la préparation 1.13 et le composé obtenu à la préparation 2.19 avec 303 mg de BOP et 360 µl de DIPEA dans 10 ml de DCM. Après 3 heures sous agitation à TA, on concentre à sec. On extrait par AcOEt puis on lave successivement par de l'eau, une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, une solution saturée de NaCl. On obtient 420 mg du composé attendu.

B) (R,R) 2-((3-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propanoyl)amino)-3-(4-diisopropylaminométhyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide, 2TFA.

On place 420 mg du composé de l'étape précédente dans 15 ml de TFA et 20 ml de DCM. Après 2 heures sous agitation à TA, on concentre à sec. On obtient 0,504 g du composé attendu qui cristallise dans Et<sub>2</sub>O.

C) (R,R) 2-((3-naphtalène-2-sulfonylamino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propanoyl)amino)-3-(4-(diisopropylaminométhyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.

On mélange 500 mg du composé de l'étape précédente avec 153 mg de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et 354 µl de DIPEA dans 5 ml de DCM et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On concentre à sec puis on lave de l'eau puis par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On prépare le chlorhydrate par addition de Et<sub>2</sub>O saturé en HCl à une solution du composé dans AcOEt. On obtient 0,280 g du composé attendu.

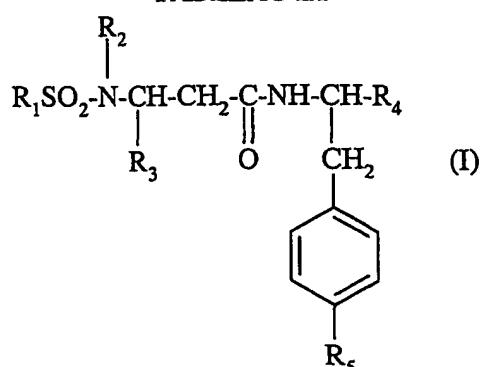
20 RMN : 0,6-1,6 ppm : m : 18H ; 2,2-3,1 ppm : m : 7H ; 3,4-5,8 ppm : m : 9H ;  
6,3-8,6 ppm : m : 16H ; 9,1 ppm : se : 1H.

$$\alpha_D^{25} = +55,2^\circ \text{ (c = 1 ; MeOH).}$$

En opérant comme dans les exemples ci-dessus, on prépare les composés selon l'invention de formule (I) décrits dans le tableau IX.

25

## TABLEAUX IX



Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 39 2HCl		H			
10 40 HCl		H			
15 41 HCl		H			
20 42 HCl		H			
25 43 2HCl		H			
30 44 HCl		H			
35 45		H			
46		H			

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 47 HCl		H		$\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{Me} \text{---} \text{iPr}$	$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Et} \text{---} \text{Et}$
10 48		H		$\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{Cyclohexyl}$	$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{CH}_3 \text{---} \text{tBu}$
15 49		H			$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Et} \text{---} \text{Et}$
20 50 HCl		H		$\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{Me} \text{---} \text{iPr}$	$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Cyclohexyl} \text{---} \text{Phenyl}$
25 51 HCl		H		$\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{Me} \text{---} \text{iPr}$	$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Et} \text{---} \text{Et}$
30 52 HCl			H		$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Et} \text{---} \text{Et}$
35 53		H		$\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{Me} \text{---} \text{iPr}$	$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{Cyclohexyl} \text{---} \text{Cyclohexyl}$
35 54 HCl			H		$-\text{CH}_2\text{---}\text{N} \text{---} \text{CH}_3 \text{---} \text{tBu}$

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
10 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
15 57		H			-CH <sub>2</sub> -N(Me)tBu
20 58		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
25 59		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
30 60 2HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
35 61 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
35 62 HCl		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 63		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
10 64		H			-CH <sub>2</sub> -N(iPr) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH
15 65		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
20 66			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
25 67		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
30 68 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
30 69 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>

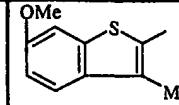
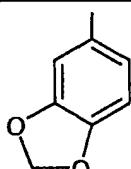
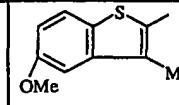
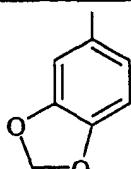
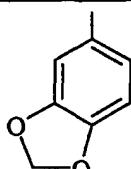
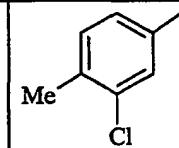
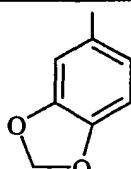
Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 70		H			-CH <sub>2</sub> -N-Et
10 71 2HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N-Et
15 72 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N-Cyclohexyl
20 73		H			-CH <sub>2</sub> -N-Et
25 74		H			-CH <sub>2</sub> -N-Et
30 75 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N-Et
35 76			H		-CH <sub>2</sub> -N-Et

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 77 HCl		H			
10 78 2HCl		H			
15 79 2HCl			H		
20 80 2HCl			H		
25 81 HCl		H			
30 82 2HCl			H		
35 83 HCl			H		

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
84 2HCl			H		
85		H			
86 HCl			H		
87 HCl			H		
88 HCl			H		
89			H		
90 2HCl			H		

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
5 91 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)-tBu
10 92			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
15 93			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
20 94		H			-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
25 95			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
30 96 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
35 97 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
35 98 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
99 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)-tBu
100 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>
101 HCl		H			-CH <sub>2</sub> -N(iPr) <sub>2</sub>
102 HCl isomère R			H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)-tBu
103 HCl			H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)-iPr
104 HCl isomère R,R		H			-CH <sub>2</sub> -N(Me)-tBu
105 HCl isomère R			H		-CH <sub>2</sub> -N(Me)-cyclohexyl

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
106		H		$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})\text{Et}$
107		H		$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})\text{Et}$
108		H		$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})\text{Et}$
15 HCl isomère R,R					
109		H		$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{iPr})\text{Et}$
20 HCl isomère R,R					

Exemple 39 : RMN : 1,3-1,8 ppm : m 4H ; 2,2-3,6 ppm : m : 21H ; 4,2-4,8 ppm : m : 2H ; 6,8-8,4 ppm : m : 18H ; 10,2 ppm : se : 1H.

Exemple 41 : RMN : 1,1-1,8 ppm : m : 10H ; 2,4-3,4 ppm : m : 12H ; 4,2 ppm : se : 2H ; 4,4-4,8 ppm : m : 2H ; 6,5-8,5 ppm : m : 18H ; 10,3 ppm : se : 1H.

Exemple 42 : RMN : 1,2-2 ppm : m : 10H ; 2,4-3,3 ppm : m : 12H ; 4,2-4,9 ppm : m : 4H ; 6,9-9,1 ppm : m : 14H ; 10,2 ppm : se : 1H.

Exemple 43 : RMN : 1-1,8 ppm : m : 10H ; 2,2-3,5 ppm : m : 18H ; 4-5 ppm : m : 4H ; 6,6-8,7 ppm : m : 17H ; 10,7 ppm : se : 1H.

Exemple 44 : RMN : 1,2 ppm : mt : 6H ; 1,4-1,8 ppm : m : 4H ; 2,2-3,3 ppm : m : 15H ; 4,1-4,9 ppm : m : 4H ; 6,8-8,1 ppm : m : 12H ; 8,35 ppm : d : 1H ; 8,9 ppm : d : 1H ; 10,25 ppm : se : 1H.

Exemple 47 : RMN : 0,5-1,3 ppm : m : 12H ; 2,1-3,1 ppm : m : 11H ; 3,6-5 ppm : m : 5H ; 6,2-8,5 ppm : m : 22H ; 10,1 ppm : se : 1H.

Exemple 48 : RMN : 1 ppm : s : 9H ; 1,2-1,7 ppm : m : 4H ; 1,9 ppm : s : 3H ; 2,2-3,5 ppm : m : 10H ; 4,1-4,75 ppm : m : 2H ; 6,7-8,4 ppm : m : 18H.

Exemple 49 : RMN : 0,95 ppm : t : 6H ; 2,1-3,6 ppm : m : 10H ; 4,4-5,1 ppm : m : 2H ; 6,6-8,6 ppm : m : 23H.

Exemple 50 : RMN : 0,5-1 ppm : m : 6H ; 1,7-3,5 ppm : m : 16H ; 4-5 ppm : m : 5H ; 5,2-5,7 ppm : m : 2H ; 6,2-8,4 ppm : m : 21H ; 10,7 ppm : se : 1H.

5 Exemple 51 : RMN : 0,4-1,3 ppm : m : 12H ; 2,1-3,1 ppm : m : 11H ; 3,6-4,8 ppm : m : 5H ; 6,6-8,5 ppm : m : 17H ; 10 ppm : se : 1H.

Exemple 52 : RMN : 1,15 ppm : t : 6H ; 2,2 ppm : t : 2H ; 2,5 ppm : s : 3H ; 2,7-3,1 ppm : m : 6H ; 3,8 ppm : t : 2H ; 4,15 ppm : d : 2H ; 4,9 ppm : qd : 1H ; 6,9-7,7 ppm : m : 16H ; 8,5 ppm : d : 1H ; 10,5 ppm : se : 1H.

10 Exemple 53 : RMN : 0,4-1,5 ppm : m : 20H ; 2-2,85 ppm : m : 11H ; 3,3-4,8 ppm : m : 5H ; 5,2-5,7 ppm : 2s : 2H ; 6,2-8,3 ppm : m : 16H.

Exemple 54 : RMN : 1,4 ppm : s : 9H ; 2-2,6 ppm : m : 8H ; 2,9 ppm : d : 2H ; 3,6-4,6 ppm : m : 4H ; 4,9 ppm : qd : 1H ; 6,9-7,7 ppm : m : 16H ; 8,5 ppm : d : 1H ; 9,9 ppm : se : 1H.

15 Exemple 55 : RMN : 1,15 ppm : t : 6H ; 2,4 ppm : s : 3H ; 2,8-3,1 ppm : m : 6H ; 3,75 ppm : t : 2H ; 4,15 ppm : d : 2H ; 4,9 ppm : qd : 1H ; 5,95 ppm : s : 2H ; 6,4-7,7 ppm : m : 14 H ; 8,4 ppm : d : 1H ; 10,1 ppm : se : 1H.

20 Exemple 56 : RMN : 0,7-1,3 ppm : m : 12H ; 2,2 ppm : t : 2H ; 2,3-3,1 ppm : m : 12H ; 3,6-5 ppm : m : 6H ; 6 ppm : s : 2H ; 6,4-7,7 ppm : m : 9H ; 8,3 ppm : dd : 1H ; 10,2 ppm : se : 1H.

Exemple 57 : RMN : 1,05 ppm : sd : 9H ; 1,85 ppm : sd : 3H ; 2,1-3,4 ppm : m : 6H ; 4,3-4,9 ppm : m : 2H ; 5,2-5,8 ppm : 2sd : 2H ; 6,1-8,4 ppm : m : 21H.

25 Exemple 60 : RMN : 1,25 ppm : t : 6H ; 2,3 ppm : mt : 2H ; 2,5 ppm : s : 3H ; 3 ppm : mt : 6H ; 3,85 ppm : t : 2H ; 4,25 ppm : d : 2H ; 5,25 ppm : qd : 1H ; 6,1 ppm : s : 2H ; 6,4-9,2 ppm : m : 14H ; 10,7 ppm : se : 1H.

Exemple 61 : RMN : 1,2 ppm : t : 6H ; 2,3 ppm : mt : 2H ; 2,5 ppm : s : 3H ; 2,7-3,3 ppm : m : 6H ; 3,9 ppm : t : 2H ; 4,2 ppm : d : 2H ; 5,1 ppm : qd : 1H ; 6,1-7,8 ppm : m : 14H ; 8,45 ppm : d : 1H ; 10,6 ppm : se : 1H.

30 Exemple 62 : RMN : 0,5-1,4 ppm : m : 12H ; 2-5 ppm : m : 16H ; 5,95-8,5 ppm : m : 16H.

Exemple 64 : RMN : 0,6-1,3 ppm : m : 15H ; 2,2-3,25 ppm : m : 9H ; 3,4-5 ppm : m : 8H ; 5,3-5,8 ppm : m : 2H ; 6,3-8,5 ppm : m : 16H.

Exemple 65 : RMN : 0,85 ppm : td : 6H ; 2,1-2,9 ppm : m : 8H ; 3,2-4,7 ppm : m : 6H ; 5,2-5,8 ppm : m : 3H ; 6,1-8,3 ppm : m : 19H.

35 Exemple 68 : RMN : 0,6-1,3 ppm : m : 12H ; 2-3,1 ppm : m : 17H ; 3,6-5 ppm : m : 6H ; 6,7-7,7 ppm : m : 10H ; 8,3 ppm : dd : 1H ; 9,9 ppm : se : 1H.

Exemple 69 : RMN : 0,65-1,3 ppm : m : 12H ; 2,15 ppm : t : 2H ; 2,25 ppm : s : 3H ; 2,3-3,1 ppm : m : 9H ; 3,7-5 ppm : m : 6H ; 7-7,7 ppm : m : 11H ; 8,4 ppm : dd : 1H ; 9,9 ppm : se : 1H.

5 Exemple 71 : RMN : 1,2 ppm : t : 6H ; 2,1-2,6 ppm : m : 5H ; 2,8-3,5 ppm : m : 6H ; 3,9 ppm : t : 2H ; 4,2 ppm : de : 2H ; 5,2 ppm : qd : 1H ; 7-7,8 ppm : m : 13H ; 8,9 ppm : d : 1H ; 10,4 ppm : se : 1H ; 14,4 ppm : se : 2H.

Exemple 72 : RMN : 1-1,9 ppm : m : 10H ; 2,2 ppm : t : 2H ; 2,5 ppm : s : 3H ; 2,6-3,5 ppm : m : 10H ; 3,75 ppm : t : 2H ; 4,15 ppm : d : 2H ; 4,5 ppm : qd : 1H ; 6 ppm : s : 2H ; 6,3-7,7 ppm : m : 9H ; 8,3 ppm : d : 1H ; 10,2 ppm : s : 1H.

10 Exemple 73 : RMN : 0,9 ppm : mt : 6H ; 1,3 ppm : mt : 2H ; 1,9-2,2 ppm : m : 5H ; 2,25-3,6 ppm : m : 12H ; 4,2 ppm : mt : 1H ; 4,55 ppm : mt : 1H ; 5,2-5,7 ppm : m : 2H ; 6,2-8,4 ppm : m : 17H.

Exemple 74 : RMN : 0,9 ppm : mt : 6H ; 1,3-3,5 ppm : m : 19H ; 4,3-4,8 ppm : m : 2H ; 5,2-5,7 ppm : m : 2H ; 6,2-8,4 ppm : m : 16H.

15 Exemple 77 : RMN : 0,5-1,4 ppm : m : 18H ; 2,1-3 ppm : m : 8H ; 3,3-4,8 ppm : m : 7H ; 5,2-5,65 ppm : m : 2H ; 6,2-8,4 ppm : m : 16H ; 9,15 ppm : s : 1H.

Exemple 78 : RMN : 1,4 ppm : s : 9H ; 2,2-2,75 ppm : m : 5H ; 2,9 ppm : t : 2H ; 3,8 ppm : mt : 1H ; 4,5 ppm : mt : 2H ; 5 ppm : mt : 1H ; 5,1-5,7 ppm : 2sd : 2H ; 6,2-9,1 ppm : m : 20H ; 9,6 ppm : s : 1H.

20 Exemple 79 : RMN : 0,7-1,3 ppm : m : 12H ; 2,1-3,1 ppm : m : 11H ; 3,7-5 ppm : m : 6H ; 7,1-8,2 ppm : m : 16H ; 10,85 ppm : s : 1H.

Exemple 80 : RMN : 0,7-1,4 ppm : m : 12H ; 2,2-3,2 ppm : m : 14H ; 3,7-5 ppm : m : 6H ; 7-8,8 ppm : m : 11H ; 10,8 ppm : s : 1H.

25 Exemple 82 : RMN : 0,7-1,5 ppm : m : 12H ; 2,4-3,3 ppm : m : 14H ; 4-5,1 ppm : m : 6H ; 7,2-9 ppm : m : 11H ; 10,8 ppm : s : 1H.

Exemple 83 : RMN : 1,4 ppm : s : 9H ; 2-3 ppm : m : 10H ; 3,6-4,6 ppm : m : 4H ; 4,9 ppm : mt : 1H ; 5,95 ppm : s : 2H ; 6,3-7,7 ppm : m : 14H ; 8,4 ppm : d : 1H ; 9,65 ppm : se : 1H.

30 Exemple 84 : RMN : 0,6-1,4 ppm : m : 12H ; 2,4-3,2 ppm : m : 11H ; 3,8-5,1 ppm : m : 6H ; 7-8,9 ppm : m : 15H ; 10,9 ppm : se : 2H.

Exemple 85 : RMN : 1 ppm : t : 6H ; 2,3-3,7 ppm : m : 10H ; 4,7 ppm : mt : 1H ; 5 ppm : mt : 1H ; 5,1-5,8 ppm : 2sd : 2H ; 6,2-8,8 ppm : m : 20H ; 12,15 ppm : sd : 1H.

35 Exemple 86 : RMN : 1,2-2,55 ppm : m : 16H ; 2,85 ppm : mt : 2H ; 3,1-4,4 ppm : m : 5H ; 4,9 ppm : mt : 1H ; 6,8-7,6 ppm : m : 16H ; 8,4 ppm : d : 1H ; 10,6 ppm : se : 1H.

Exemple 87 : RMN : 0,6-1,3 ppm : m : 12H ; 2,2 ppm : t : 2H ; 2,35-3,1 ppm : m : 12H ; 3,7-5 ppm : m : 6H ; 6,9-7,8 ppm : m : 9H ; 8,3 ppm : dd : 1H ; 10,1 ppm : se : 1H.

5 Exemple 88 : RMN : 0,7-1,3 ppm : m : 12H ; 2,3 ppm : t : 2H ; 2,4-3,1 ppm : m : 12H ; 3,5-5 ppm : m : 6H ; 7-7,7 ppm : m : 10H ; 8,4 ppm : dd : 1H ; 10 ppm : se : 1H.

Exemple 89 : RMN : 1,05 ppm : s : 9H ; 1,85 ppm : s : 3H ; 2,2 ppm : t : 2H ; 2,6 ppm : s : 3H ; 2,8 ppm : mt : 2H ; 3,4 ppm : s : 2H ; 3,7 ppm : s : 2H ; 4,9 ppm : mt : 1H ; 5,95 ppm : s : 2H ; 6,3-8,6 ppm : m : 14H.

10 Exemple 90 : RMN : 1,5 ppm : s : 9H ; 2,2-2,6 ppm : m : 8H ; 3 ppm : m : 2H ; 3,8-4,6 ppm : 2m : 4H ; 5,2 ppm : m : 1H ; 7-9,2 ppm : m : 17H ; 10 ppm : se : 1H.

Exemple 91 : RMN : 1,5 ppm : s : 9H ; 2,3 ppm : t : 2H ; 2,4-2,6 ppm : m : 6H ; 3 ppm : de : 2H ; 3,8-4,1 ppm : m : 3H ; 4,4-5 ppm : m : 2H ; 6 ppm : s : 2H ; 6,6-7,8 ppm : m : 14H ; 8,5 ppm : d : 1H ; 10,4 ppm : se : 1H.

15 Exemple 94 : RMN : 0,9 ppm : t : 6H ; 2,1-3,7 ppm : m : 14H ; 4,50 ppm : mt : 1H ; 5-5,7 ppm : m : 3H ; 6-8,6 ppm : m : 20H.

Exemple 95 : RMN : 0,95 ppm : t : 6H ; 2,1-2,7 ppm : m : 9H ; 3-4 ppm : m : 9H ; 5,4 ppm : qd : 1H ; 6,05 ppm : s : 2H ; 6,4-7,8 ppm : m : 13H ; 8,7 ppm : d : 1H.

20 Exemple 99 : RMN : 1,5 ppm : s : 9H ; 1,9-2,55 ppm : m : 10H ; 2,6-3,1 ppm : m : 6H ; 3,75-4,8 ppm : m : 4H ; 5,05 ppm : mt : 1H ; 6,7-7,8 ppm : m : 14H ; 8,55 ppm : d : 1H ; 9,4 ppm : se : 1H.

Exemple 101 : RMN : 0,5-1,4 ppm : m : 18H ; 2,1-3 ppm : m : 7H ; 3,3-4,9 ppm : m : 11H ; 6,1-8,4 ppm : m : 16H ; 9,1 ppm : se : 1H.

25 Exemple 102 : RMN : 0,8-1,2 ppm : m : 6H ; 1,5 ppm : s : 9H ; 2,2-3,1 ppm : m : 13H ; 3,7-5,1 ppm : m : 6H ; 6,1 ppm : s : 1H ; 6,5-7,8 ppm : m : 9H ; 8,3-8,6 ppm : m : 1H ; 9,5 ppm : se : 1H.

Exemple 103 : RMN : 0,8-1,5 ppm : m : 12H ; 2,35 ppm : t : 2H ; 2,5 ppm : s : 6H ; 2,6-3,1 ppm : m : 5H ; 3,45 ppm : mt : 1H ; 3,8-5,1 ppm : m : 6H ; 6,15 ppm : s : 2H ; 6,5-7,8 ppm : m : 9H ; 8,3-8,6 ppm : m : 1H ; 10,5 ppm : se : 1H.

30 Exemple 104 : RMN : 0,7 ppm : mt : 6H ; 1,4 ppm : s : 9H ; 2,2-3 ppm : m : 10H ; 3,8 ppm : mt : 1H ; 4,3-4,9 ppm : m : 4H ; 5,2-5,7 ppm : 2s : 2H ; 6,2-8,4 ppm : m : 16H ; 9,5 ppm : s : 1H.

Exemple 105 : RMN : 1,4-2,4 ppm : m : 14H ; 2,5 ppm : s : 6H ; 2,65 à 5 ppm : m : 12H ; 6,1 ppm : s : 2H ; 6,5-7,8 ppm : m : 9H ; 8,45 ppm : d : 1H ; 10,8 ppm : se : 1H.

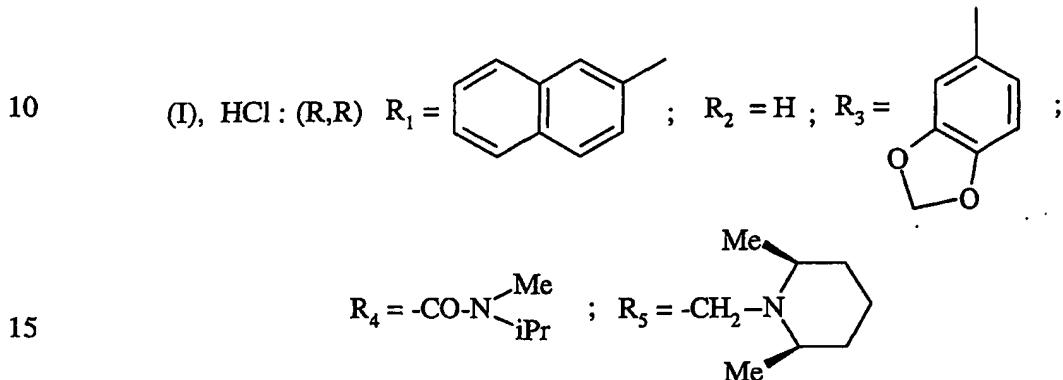
35 Exemple 106 :  $\text{MH}^+$  : 765

Exemple 107 :  $\text{MH}^+$  : 765

Exemple 108 : RMN : 0,6 à 1,4 ppm : m : 15H ; 2,1 à 3,5 ppm : m : 11H ; 3,6 à 4,9 ppm : m : 5H ; 5,2 à 5,7 ppm : 2s : 2H ; 6,2 à 6,5 ppm : m : 3H ; 7 à 8,4 ppm : m : 13H ; 9,8 ppm : se : 1H.

5 Exemple 109 : RMN : 0,5 à 1,5 ppm : m : 18H ; 2,1 à 3 ppm : m : 10H ; 3,4 à 4,9 ppm : m : 7H ; 5,75 à 5,80 ppm : 2s : 2H ; 6,2 à 6,65 ppm : m : 3H ; 7 à 7,6 ppm : m : 7H ; 8,1 à 8,4 ppm : m : 2H ; 8,8 ppm : se : 1H.

#### EXEMPLE 110



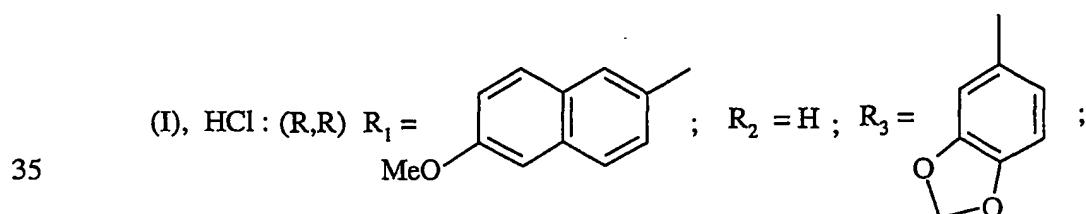
On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange contenant 250 mg du composé de la préparation 3.8, 74 mg de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle et 171 µl de DIPEA dans 10 ml de DCM. On concentre à sec le milieu puis on reprend par AcOEt, lave à l'eau et par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On extrait par un tampon pH = 2 puis on basifie à pH = 8 par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On extrait au DCM puis lave par une solution saturée de NaCl. On reprend dans un mélange AcOEt/Et<sub>2</sub>O et on prépare le chlorhydrate par addition d'éther chlorhydrique. On obtient 140 mg du composé attendu.

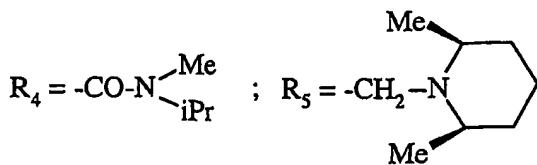
25 RMN : 0,7 à 2,1 ppm : m : 18H ; 2,3 à 3,2 ppm : m : 9H ; 3,3 ppm : mt : 1H ; 3,8 à 5 ppm : m : 4H ; 5,4 à 5,8 ppm : 2s : 2H ; 6,4 à 6,8 ppm : m : 3H ; 7,1 à 8,2 ppm : m : 11H ; 8,2 à 8,5 ppm : mt : 2H ; 9,4 à 10,3 ppm : 2se : 1H.

$$\alpha_{\text{D}}^{25} = +50^\circ (\text{c} = 1 ; \text{MeOH})$$

30 MH<sup>+</sup> : 727

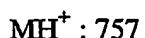
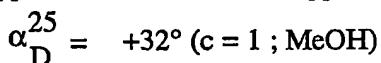
#### EXEMPLE 111





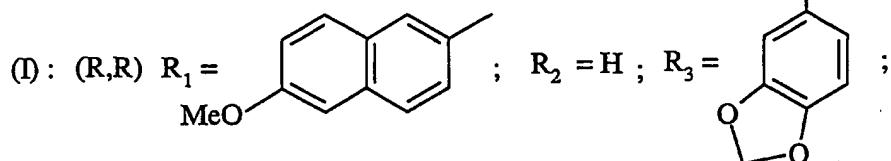
5 Ce composé est préparé en procédant selon l'exemple décrit ci-dessus, à partir du composé de la préparation 3.8 et du chlorure de 6-méthoxynaphtalène-2-sulfonyle obtenu selon J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571.

10 RMN : 0,6 à 2 ppm : m : 18H ; 2,2 à 3,6 ppm : m : 10H ; 3,8 à 5 ppm : m : 7H ; 5,4 à 5,8 ppm : 2s : 2H ; 6,3 à 6,6 ppm : m : 3H ; 7,1 à 8,1 ppm : m : 10H ; 8,1 à 8,5 ppm : m : 2H ; 9,4 à 10,2 ppm : 2se : 1H.

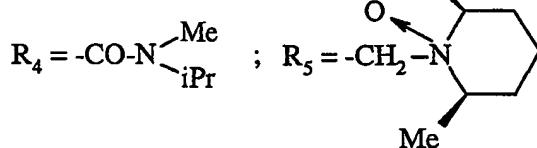


#### EXAMPLE 111 bis

15



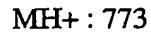
20



25

On place 152 mg du composé de l'Exemple 111 dans un mélange de 50 ml de DCM et 20 ml de solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique obtenue est séchée puis concentrée pour obtenir le composé sous forme de base. Le milieu est repris par 5 ml de DCM, on traite par 75 mg d'acide métachloroperbenzoïque à 60 % pendant 1 heure à TA. On extrait au DCM puis la phase organique et lavée par une solution saturée de NaCl. On obtient 0,14 g du composé attendu qui cristallise dans le méthyl-*tert*-butyléther.

30

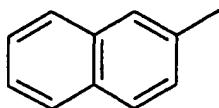
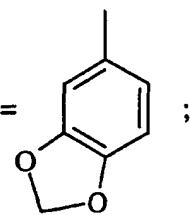


35

RMN : 0,6 à 1,8 ppm : m : 18H ; 2,2 à 3,4 ppm : m : 10H ; 3,8 ppm : s : 3H ; 4,3 à 4,9 ppm : m : 4H ; 5,4 à 5,6 ppm : d : 2H ; 6,3 ppm : mt : 3H ; 7,1 à 7,8 ppm : m : 10H.

#### EXAMPLE 112

5

(I), HCl : (R,R) R<sub>1</sub> =; R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> =

10

On place 225 mg du produit obtenu à la préparation 3.9 dans 3 ml de TFA et 10 ml de DCM et on laisse sous agitation 30 minutes à TA. On concentre le milieu puis on triture dans iPr<sub>2</sub>O. On décante l'huile formée. L'huile formée est reprise dans 5 ml de DCM et on traite par 100 µl de TEA puis 82 mg de chlorure de naphtalène-2-sulfonyle en maintenant à pH = 7 par addition de TEA. On laisse sous agitation une nuit à TA puis on concentre le milieu. On extrait par AcOEt, lave à l'eau (3 fois), par une solution saturée de NaCl. On prépare le chlorhydrate qui cristallise du mélange AcOEt/Et<sub>2</sub>O.

15

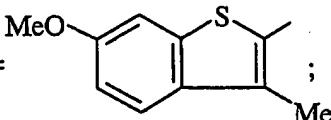
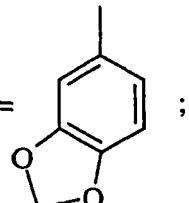
RMN : 0,5 à 2 ppm : m : 16H ; 2,2 à 3 ppm : m : 11H ; 3,2 à 4,8 ppm : m : 5H ; 5,3 et 5,6 ppm : 2s : 2H ; 6,3 à 6,6 ppm : m : 3H ; 7 à 7,3 ppm : m : 2H ; 7,4 à 7,8 ppm : m : 6H ; 7,9 à 8,1 ppm : m : 5H ; 8,3 ppm : mt : 1H.

20

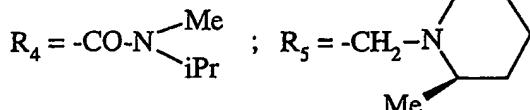
 $\alpha_D^{25} = +42,1^\circ$  (c = 1 ; MeOH)
MH<sup>+</sup> : 727

## EXEMPLE 113

25

(I), HCl : (R,R) R<sub>1</sub> =; R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> =

30

 $R_4 = -CO-N\begin{matrix} Me \\ | \\ iPr \end{matrix}$ 
; R<sub>5</sub> =

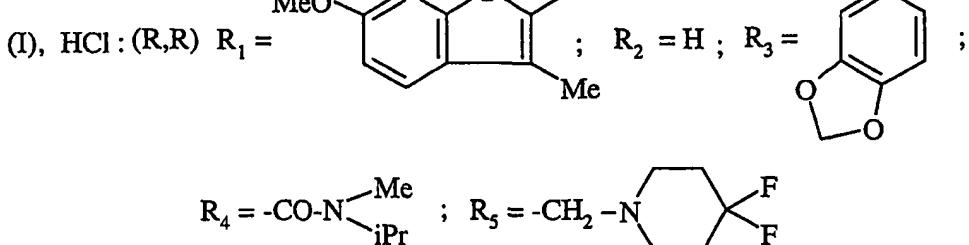
35

Ce composé est préparé selon les exemples décrits ci-dessus à partir du composé de la préparation 3.8 et du composé de la préparation 1.33, étape A.

MH<sup>+</sup> : 777

## EXEMPLE 114

5

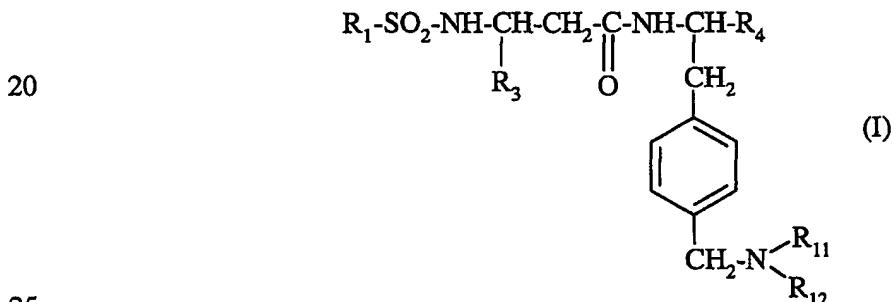


10 Ce composé est préparé selon les exemples décrits ci-dessus à partir du composé de la préparation 3.10 et du chlorure de sulfonyle décrit à la préparation 1.33, étape A.

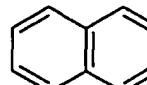
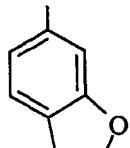
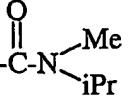
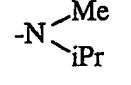
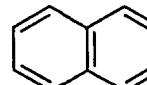
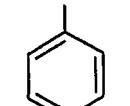
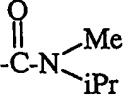
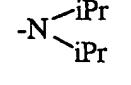
MH<sup>+</sup> : 785

15 D'autres composés de formule (I) selon l'invention ont été préparés en utilisant les méthodes décrites ci-dessus et identifiés par leur spectre de masse et leur spectre RMN. Ils sont décrits dans les 2 Tableaux suivants :

TABLEAU X



25

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>iPr</sub> <sup>R<sub>11</sub></sup> <sub>R<sub>12</sub></sub>	Sel
30 115					-
35 116 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>R<sub>11</sub></sup> R <sub>12</sub>	Sel
5 117			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
10 118			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$	$-\text{N}(\text{Me})\text{---iBu}$	HCl
15 119 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
20 120			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$	$-\text{N}(\text{---F})\text{---Cyclohexyl}$	HCl
25 121			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$	$-\text{N}(\text{---Cyclohexyl})\text{---Cyclohexyl}$	HCl
30 122(R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$	$-\text{N}(\text{iPr})\text{---iPr}$	HCl
35 123 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
35 124 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$	$-\text{N}(\text{iPr})\text{---iPr}$	HCl

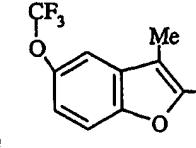
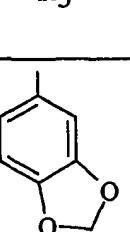
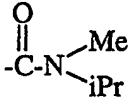
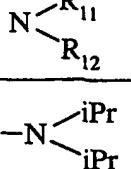
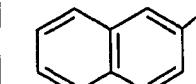
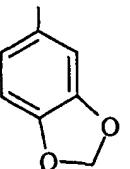
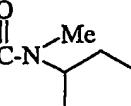
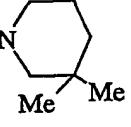
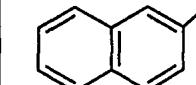
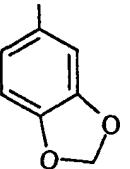
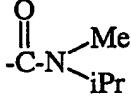
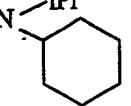
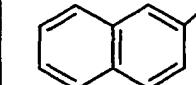
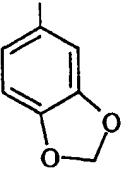
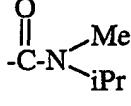
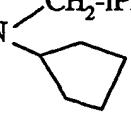
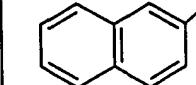
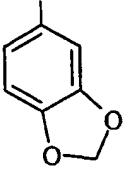
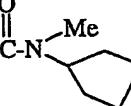
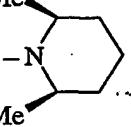
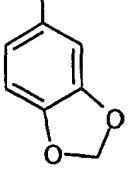
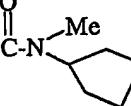
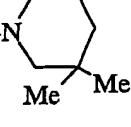
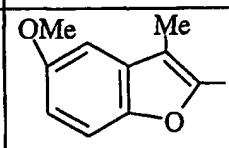
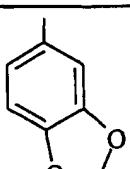
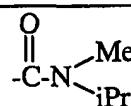
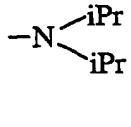
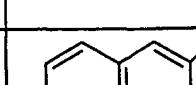
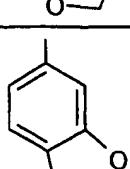
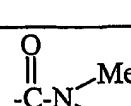
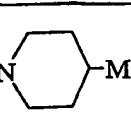
Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 125 (R,R)			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		HCl
10 126			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		-
15 127			$\text{—C(=O)N(cyclohexyl)}$		HCl
20 128			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		-
25 129			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		HCl
30 130			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		HCl
35 131			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		HCl
40 132			$\text{—C(=O)N(Me)iPr}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>R<sub>11</sub></sup> R <sub>12</sub>	Sel
5 133			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	N <sup>iPr</sup> <i>iPr</i>	HCl
10 134 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	N <sup>iPr</sup> <i>iPr</i>	HCl
15 135 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	N <sup>iPr</sup> 	HCl
20 136 -			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	N <sup>iPr</sup> <i>iBu</i>	HCl
25 137 -			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	-N <sup>Et</sup> <i>Et</i>	HCl
30 138 -			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	N <sup>iPr</sup> <i>iPr</i>	HCl
35 139 -			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	-N <sup>Me</sup> 	HCl
140 -			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$	-N <sup>Me</sup> 	HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 141 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
10 142 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
15 143			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
20 144 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
25 145			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
30 146			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iBu})\text{Me}$		HCl
35 147			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{Cyclohexyl})\text{Me}$		HCl
35 148 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{=O})-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 149			$\text{—C(=O)—N(Me)---tBu}$	$-\text{N}(\text{Et})_2$	-
10 150			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{nBu})\text{Me}$	HCl
15 151			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{nBu})\text{Me}$	HCl
20 152			$\text{—C(=O)—N(Et)---iPr}$	$\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
25 153			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{Et})\text{Cyclohexyl}$	HCl
30 154			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{nPr})\text{CH}_2\text{Cyclopropyl}$	HCl
35 155			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{nPr})\text{Et}$	HCl
35 156			$\text{—C(=O)—N(Me)---iPr}$	$-\text{N}(\text{Me})\text{Cyclohexyl}$	

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub> R<sub>12</sub></sub>	Sel
5 157			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
10 158			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH=CH}_2)_2$	HCl
15 159			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
20 160			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{MeCH}_2\text{tBu})_2$	HCl
25 161 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
30 162 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
35 163 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
40 164 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMe})_2\text{iPr}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>R<sub>11</sub></sup> R <sub>12</sub>	Sel
165 (R,R) a)					HCl
166 (R,R)					HCl
167					HCl
168					HCl
169 (R,R)					HCl
170 (R,R)					HCl
171 (R,R) a)					HCl
172 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 173 (R,R)					HCl
10 174 (R,R)					HCl
15 175					HCl
20 176 (R,R)					HCl
25 177					HCl
30 178 (R,R,S)					HCl
35 180					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>+</sup> <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 181 (R,R)					HCl
10 182					HCl
15 183					HCl
20 184 (R,R)					HCl
25 185 (R,R)					HCl
30 186 (R,R)					HCl
35 187 (R,R)					HCl
- 188					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—</sub> R <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 189 (R,R)					HCl
10 190 -					HCl
15 191 (R,(R,S))					HCl
20 192 (R,R)					HCl
25 193					HCl
30 194 (R,R)					HCl
35 195					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
196 (R,R) 5					HCl
197 - 10					HPF <sub>6</sub>
198 (R,R) 15					HCl
199 - 20					HCl
200 (R,R) 25					HCl
201 - 30					HCl
202 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 203			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
10 204 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
15 205 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
20 206			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
25 207 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
30 208			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
35 209 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
35 210 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		-

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>+</sup> <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
211 5					HCl
212 10					HCl
213 15					HCl
214 (R,R) 20					HCl
215 (R,R) 25					HCl
216 (R,R) 30					HCl
217 (R,R) 35					HCl
218 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 219					HCl
10 220					HCl
15 221					HCl
20 222 (R,R)					HCl
25 223 (R,R)					HCl
30 224 (R,R)					HCl
30 225 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 226 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
10 227 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
15 228			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
20 229 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
25 230 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
30 231 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
35 232 (R,R)			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl
			$\text{—C(=O)—N(Me)Pr}_2$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 234 -			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
10 235 -			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$	$-\text{N}(\text{iPr})_2$	HCl
15 236 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
20 237 (R,S,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
25 238 (R,S,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
30 239 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
35 240 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
30 241 (R,R)			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl
35 242			$\text{O}-\text{C}(\text{NMeiPr})-\text{Me}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N R <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 243			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
10 244			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
15 (R,R) 245			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
20 (R,R) 246			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
25 (R,R) 247			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
30 ((R),R,S)) 248			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl
35 (R,R) 249			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{tBu})\text{Me})\text{Me}$		HCl
35 250			$\text{O}-\text{C}(\text{N}(\text{iPr})\text{Me})\text{Me}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sup>+</sup> <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 251 (R,R)					HCl
10 252 (R,R)					HCl
15 253 (R,R)					HCl
20 254 (R,R)					HCl
25 255 (R,R)					HCl
30 256 (R,R)					HCl
35 257					HCl
40 258 (R,S),R					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 259 (R,R)					HCl
10 260 (R,R)					HCl
15 261 (R,R)					HCl
20 262 ((R,S),R)					HCl
25 263 (R,R)					HCl
30 264					HCl
265					HCl
266 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N R <sub>11</sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 267 (R,R)					HCl
10 268 (R,R)					HCl
15 269 (R,R)					HCl
20 270 (R,R)					HCl
25 271 (R,R)					HCl
30 272 (R,S),R					HCl
35 273 (R,R)					HCl
35 274 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 275 (R,R)					HCl
10 276 (R,R)					HCl
15 277					HCl
20 278 (R,R)					HCl
25 279 (R,R)					HCl
30 280 (R,R)					HCl
281 (R,R)					HCl
282 (R,S),R					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 283 ((R,S),R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
10 284 (R,R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
15 285 (R,R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{cyclohexyl})\text{OMe}$		HCl
20 286			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
25 287 (R,R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{cyclohexyl})$		HCl
30 288 (R,R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl
35 289 ((R,S),R)			$\text{C}=\text{O}-\text{N}(\text{iPr})\text{Me}$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>—R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 290 (R,R)					HCl
10 291 ((R,S),R)					HCl
15 292 (R,R)					HCl
20 293 ((R,S),R)					HCl
25 294 (R,R)					HCl
30 295 ((R,S),R)					HCl
35 296 (R,R)					HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 297 (R,R)					HCl
10 298 ((R,S),R)					HCl
15 299 (R,R)					HCl
20 300 (R,R)					HCl
25 301 (R,R)					HCl
30 302 (R,R)					HCl
35 303					HCl

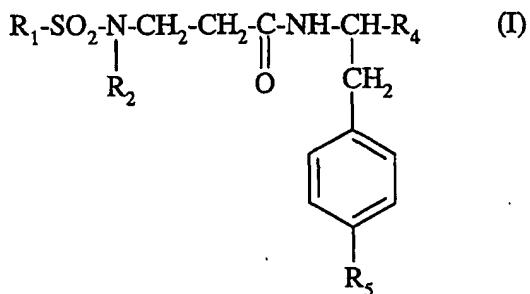
Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 304 (S,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)
10 305 242142A (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)
15 306 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
20 307 (R,S),R			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl
25 308 (S,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)
30 309 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)
310 (R,R)			$\text{O} \text{---} \text{C}(\text{---N(Me)---iPr})$		HCl

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	N <sub>R<sub>11</sub></sub> R <sub>12</sub>	Sel
5 311 (R,S),R)					HCl
10 312 (R,R)					HCl
15 313 (S,S)					HCl
20 314 (R,R)					HCl

a) Pour ces composés le chlorure de sulfonyle intermédiaire (VI) est obtenu selon la Préparation 1.32.

TABLEAU XI

25



30

35

Exemples	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sel
5 315 (R)					HCl
10 316 (R)					HCl
15 317					HCl
20 318					HCl

Par ailleurs, plusieurs composés selon l'invention ont été préparés par une méthode dite "synthèse parallèle" en faisant agir différents halogénures de sulfonyle de formule R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Hal sur un composé de formule (V) dans laquelle Y représente CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et Z représente CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

#### EXEMPLES 319 à 335

A) On prépare une solution de 0,98 g du composé de la préparation 3.2, dans un mélange de 40 ml de CH<sub>3</sub>CN et 10 ml de DCM.

B) On prépare des tubes contenant chacun :

- 1,014 ml de la solution préparée en A, soit 40 µmoles ;
- 1,2 équivalent de chlorure de sulfonyle de formule R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl, soit 48 µmoles ;
- 1,5 équivalent de résine morpholinométhylpolystyrène à 3,64 mmole/g, soit 16,5 mg de résine.

C) Les tubes sont placés sous agitation pendant 24 heures à TA puis on traite chacun par 0,6 équivalent de résine tris-(2-aminométhyl)amine soit 6 mg.

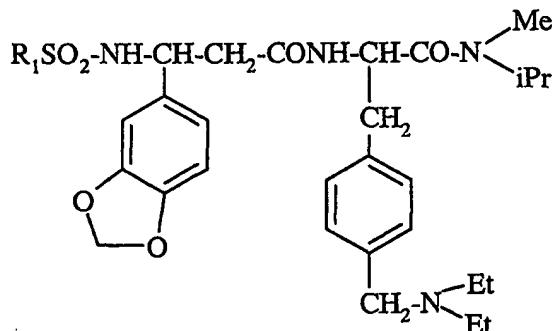
Pour chaque tube, on filtre, concentre puis reprend le milieu par DMSO pour obtenir une solution contenant 1µmole par litre du composé attendu. La nature du

composé formé et sa pureté sont contrôlées par la mesure du temps de rétention (*tR* en minutes) HPLC et du spectre de masse.

Les solutions des composés selon l'invention obtenues sont utilisées telles quelles pour mesurer l'affinité desdits composés pour les récepteurs B<sub>1</sub> de la bradykinine.

5 Dans les exemples ci-après, les chlorures de sulfonyle R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl utilisés sont commerciaux.

TABLEAU XII



10

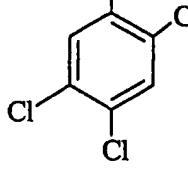
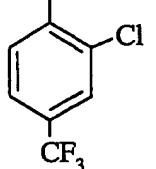
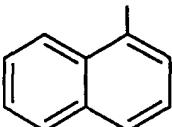
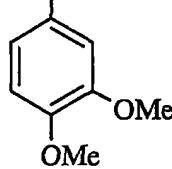
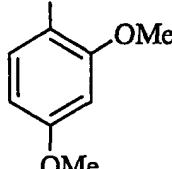
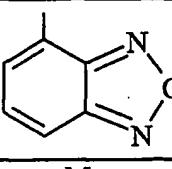
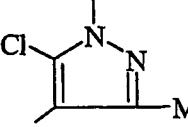
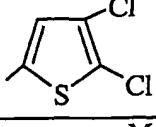
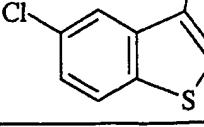
15

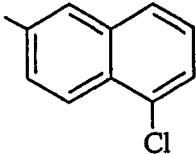
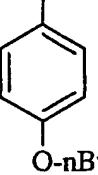
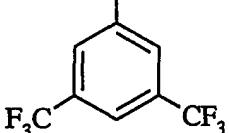
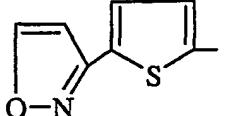
20

25

30

Exemples	R <sub>1</sub>	masse	tR (minutes)
319		738	4,19
320		704	4,02
321		704	4,13
322		738	4,2

Exemples	R <sub>1</sub>	masse	tR (minutes)
323		738	4,25
324		738	4,19
325		686	3,97
326		696	3,56
327		696	3,7
328		678	3,72
329		688	3,41
330		710	4,17
331		740	4,31

Exemples	R <sub>1</sub>	masse	tR (minutes)
332		720	4,2
333		708	4,26
334		772	4,33
335		709	3,82

## EXEMPLES 336 à 338

A) On prépare une solution de 1,924 g du composé de la préparation 3.1 dans 100 ml de CH<sub>3</sub>CN.

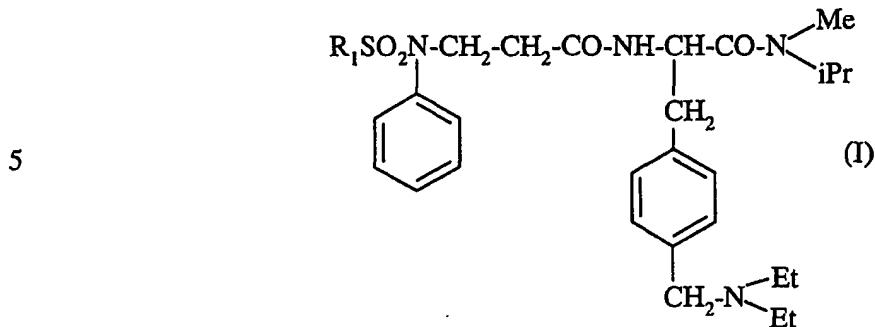
B) On prépare des tubes contenant chacun :

- 941 µl de la solution préparée en A, soit 40 µmoles ;
- 1,2 équivalent de chlorure de sulfonyle de formule R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl soit 48 µmoles ;
- 1,5 équivalent de résine morpholinométhylpolystyrène à 3,64 mmole/g soit 16,5 mg de résine;
- 0,2 équivalent de résine DMAP/polystyrène, utile comme activateur.

C) Les tubes sont placés sous agitation pendant 24 heures à TA puis on traite chacun par 0,6 équivalent de résine tris-(2-aminoéthyl)amine, soit 6 mg. Pour chaque tube, on filtre, concentre, puis on reprend par DMSO pour obtenir une solution contenant 1 µmole par litre du composé attendu. La nature du composé formé et sa pureté sont controlées par la mesure du temps de rétention (tR minutes) HPLC et du spectre de masse.

Les solutions des composés selon l'invention obtenues sont utilisées telles quelles pour mesurer l'affinité desdits composés pour les récepteurs B<sub>1</sub> de la bradykinine.

TABLEAU XIII

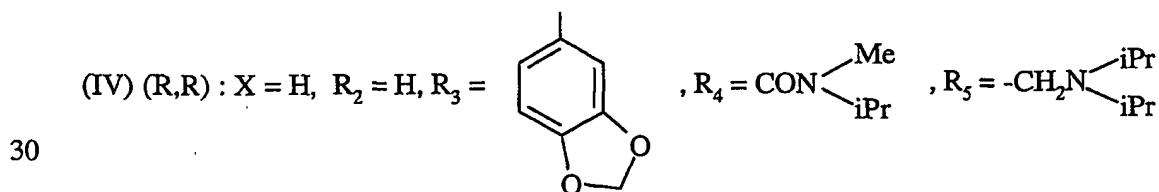


	Exemples	R <sub>1</sub>	masse	tR (minutes)
10	336		660	4,49
15	337		694	4,9
20	338		696	5,1

## EXEMPLES 339 à 353

## Préparation

25 (R,R)-2-(((3-amino-3-benzo[1,3]dioxol-5-yl)propanoyl)amino)-3-(4-(diisopropyl aminométhyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropionamide.



A) On dissout 8,6 g du trifluoroacétate obtenu à l'Exemple 38, étape B dans DCM et on lave par une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée puis NaCl saturée. Après séchage et concentration, on obtient 5,43 g du composé attendu sous forme de mousse sèche.

35 B) On prépare une solution de 524,7 mg du composé de la Préparation A dans 25 ml de CH<sub>3</sub>CN.

C) On prépare des tubes contenant chacun :

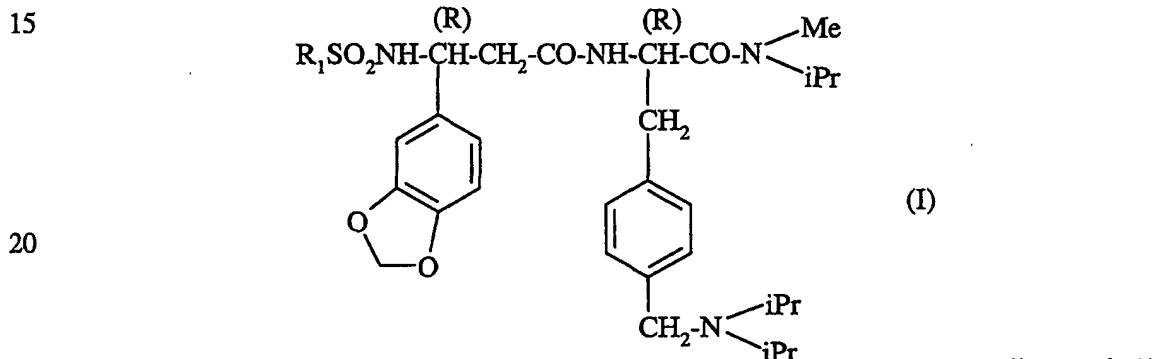
- 1 ml de la solution préparée en B, soit 40 µmoles ;
- 1,2 équivalent de chlorure de sulfonyle de formule  $R_1SO_2Cl$  soit 48 µmoles ;
- 1,5 équivalent de résine morpholinométhylpolystyrène à 3,64 µmole/g soit

5 16,5 mg de résine :

D) Les tubes sont placés sous agitation pendant une nuit à TA puis on traite chacun par 0,6 équivalent de résine tris-(2-aminométhyl)amine soit 6 mg. Pour chaque tube, on filtre, concentre puis reprend par DMSO pour obtenir une solution contenant 1 µmole par litre du composé attendu. La nature du composé et sa pureté sont contrôlées par la mesure du temps de rétention (tR minutes) HPLC et du spectre de masse.

10 Les solutions des composés selon l'invention obtenues sont utilisées telles quelles pour mesurer l'affinité desdits composés pour les récepteurs  $B_1$  de la bradykinine.

TABLEAU XIV

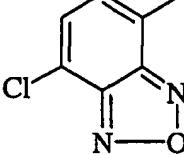
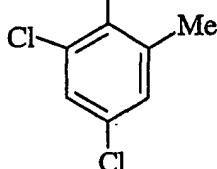
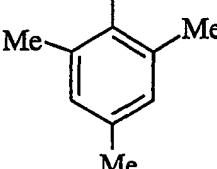
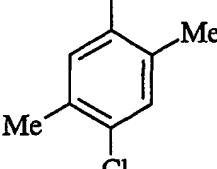
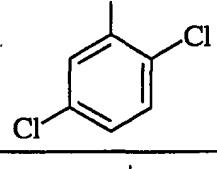
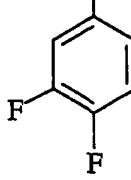
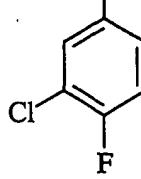


25

Exemples	$R_1$	Masse	tR minutes
339		748	5,22
340		704	4,79
341		754	5,08

30

35

Exemples	R <sub>1</sub>	Masse	tR minutes
342		740	4,78
343		746	5,17
344		706	5,06
345		726	5,22
346		732	4,94
347		700	4,73
348		716	4,9

Exemples	R <sub>1</sub>	Masse	tR minutes
349		698	4,77
350		698	4,8
351		694	4,47
352		732	4,96
353		678	4,64

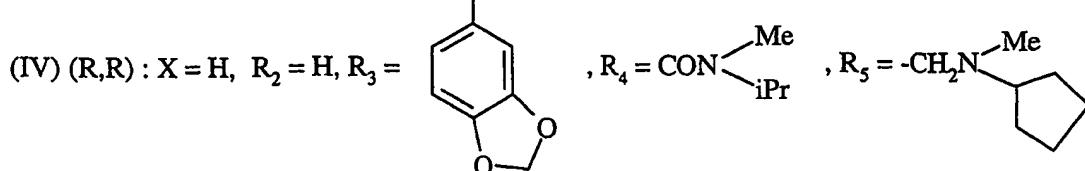
25

## EXEMPLES 354 à 363

## Préparation

(R,R)-2-(((3-amino-3-benso[1,3]dioxol-5-yl)propanoyl)amino)-3-(4-(N-méthyl-N-cyclopentylaminométhyl)phényl)-N-isopropyl-N,N-disopropylpropionamide.

30



35

Ce composé est préparé à partir des composés obtenus aux Préparations 2.47 et 1.13 : ces 2 composés sont mis en réaction après déprotection nécessaire et l'on obtient après déprotection le composé attendu sous forme d'un ditrifluoroacétate.

A) On dissout 210 mg de ce ditrifluoroacétate dans DCM et on lave par une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée puis NaCl saturée. Après séchage et concentration, on obtient 141 mg du composé attendu sous forme d'huile.

5 B) On prépare une solution de 141 mg du composé de l'étape A dans 20 ml de CH<sub>3</sub>CN.

C) On prépare des tubes contenant chacun :

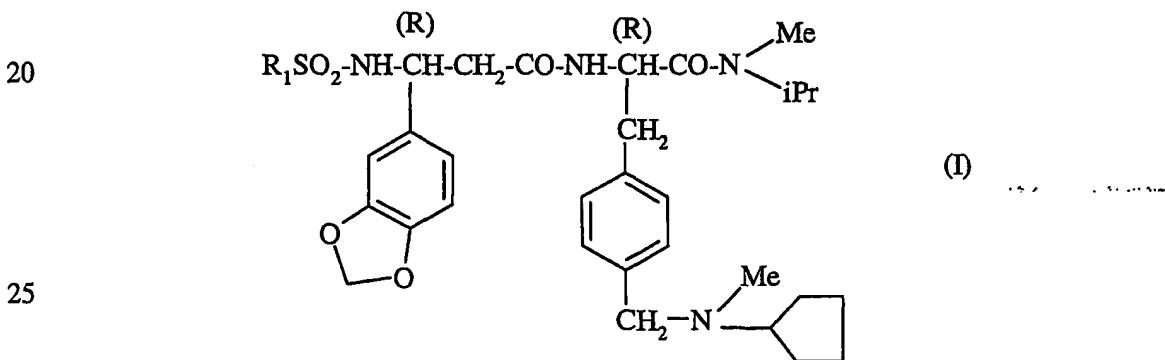
- 1,48 ml de la solution préparée, soit 20 µmoles ;

- 1,2 équivalent de chlorure de sulfonyle de formule R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>Cl soit 24 µmoles ;

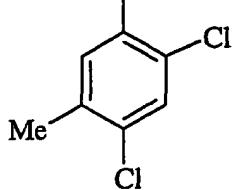
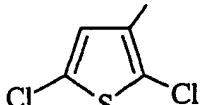
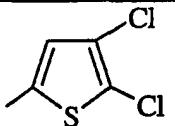
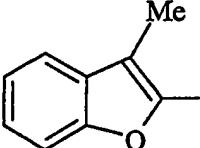
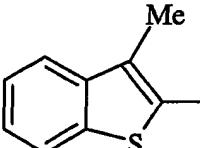
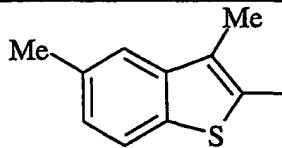
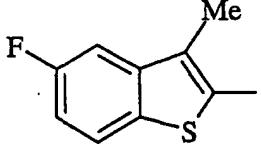
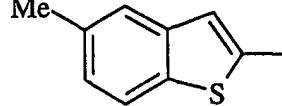
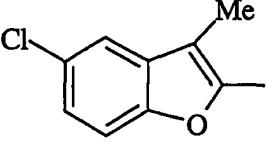
10 - 1,5 équivalent de résine morpholinométhylpolystyrène à 3,64 µmole/g soit 8,24 mg de résine.

D) Les tubes sont placés sous agitation pendant une nuit à TA puis on traite chacun par 0,6 équivalent de résine tris-(2-aminométhyl)amine soit 3 mg. Pour chaque tube, on filtre, concentre puis reprend par DMSO pour obtenir une solution contenant 1 µmole par litre du composé attendu. La nature du composé et sa pureté sont contrôlées par la mesure du temps de rétention (tR minutes) HPLC et du spectre de masse.

TABLEAU XV



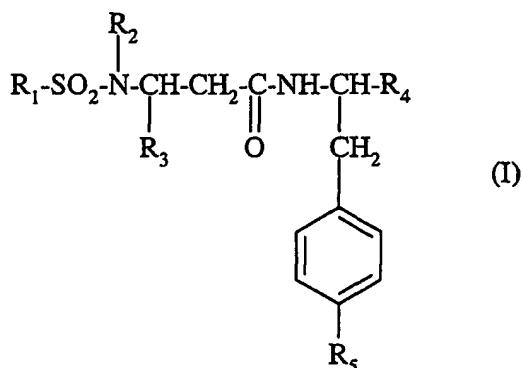
Exemples	R <sub>1</sub>	Masse	tR minutes
354		710	4,62

Exemples	R <sub>1</sub>	Masse	tR minutes
355		744	4,87
356		736	4,7
357		736	4,83
358		702	4,51
359		732	4,73
360		746	4,92
361		750	4,79
362		732	4,81
363		750	4,95

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule :

5



10

dans laquelle :

15

-  $\text{R}_1$  représente un groupe phénylvinyle ; phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$ , identiques ou différents ; naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$ , identiques ou différents ; tétrahydronaphtyle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; un radical hétérocyclique choisi parmi quinolyle, isoquinolyle, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$  identiques ou différents ;

20

-  $\text{R}_2$  représente l'hydrogène ou un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle et  $\text{R}_3$  représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_7$ , identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, 1,3-thiazol-2-yle, furyle, thiènyle, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène ou par un groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )alkyle ;

25

- ou bien  $\text{R}_2$  représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_6$ , identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle, pyridyle, indanyl, et  $\text{R}_3$  représente l'hydrogène ;

30

-  $\text{R}_4$  représente un groupe  $-\text{CONR}_8\text{R}_9$  ; un groupe  $-\text{CSNR}_8\text{R}_9$  ; un groupe  $-\text{COR}_{13}$  ; un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par  $\text{R}_{10}$  ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux

35

étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ou atomes d'halogène ;

- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -CH<sub>2</sub>N(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;

- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;

- R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;

- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, azépin-1-yle, pipéridinyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou trifluorométhyle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle, pipérazinyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>10</sub> représente un atome halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;

- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcèneyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ,

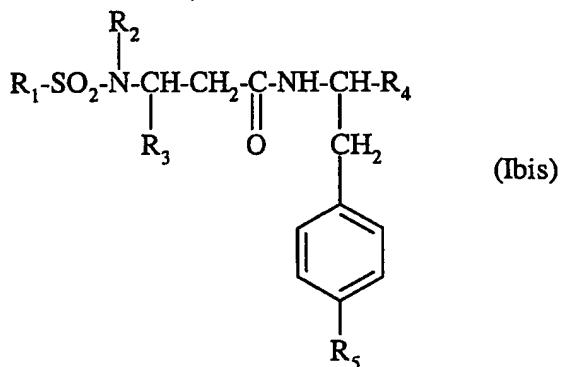
- ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1*H*-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène, phényle ;

- R<sub>13</sub> représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou solvats et/ou hydrates.

2. Composé de formule selon la revendication 1 :

5



10

15

20

25

30

35

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente un groupe phénylvinyle ; phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; naphtyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; tétrahydronaphtyle ; un radical hétérocyclique choisi parmi quinolyle, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub> identiques ou différents ;
- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>3</sub> représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>7</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor ; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; 1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;
- ou bien R<sub>2</sub> représente un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle ; pyridyle ; indanyle ; et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;
- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;

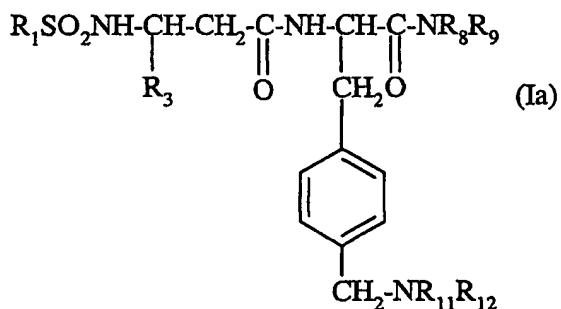
- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- 5 - R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 - ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;
- 15 - R<sub>10</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe-CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ; ω-halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;
- 20 - ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, octahydro-1H-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène, phényle ;
- 25 - ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou solvats ou hydrates.
- 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe 2,4-dichloro-3-méthylphényle, naphtyle, 6-méthoxynapht-2-yle, 3-méthylbenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-chlorobenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-méthoxybenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-6-méthoxybenzothiophèn-2-yle ou 3-méthyl-1-benzofuran-2-yle.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle R<sub>2</sub> représente l'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un groupe benzo[1,3]dioxol-5-yle ou phényle non substitué ou substitué par un halogène.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> représente un radical di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, pyrrolidinyle ou pipéridinyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un méthyle ou un halogène.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> dans lequel -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> représente un radical éthylisobutylamino, éthylisopropylamino, éthyltertbutylamino, diisopropylamino, cyclopentylméthylamino, cyclopentyléthylamino ou un radical pipéridinyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ou un halogène.

15. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2 de formule :



dans laquelle:

- R<sub>1</sub> représente un groupe 2,4-dichloro-3-méthylphényle, naphtyle, 6-méthoxynaph-2-yle, 3-méthylbenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-chlorobenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-5-méthoxybenzothiophèn-2-yle, 3-méthyl-6-méthoxybenzothiophèn-2-yle ou 3-méthyl-1-benzofuran-2-yle ;

- R<sub>3</sub> représente un groupe benzo[1,3]dioxol-5-yle ou phényle non substitué ou substitué par un halogène ;

- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, constituent un radical di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, pyrrolidinyle ou pipéridinyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un méthyle ou un halogène ;

- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, constituent un radical éthylisobutylamino, éthylisopropylamino, éthyltertbutylamino, diisopropylamino, cyclopentylméthylamino, cyclopentyléthylamino ou un radical

pipéridinyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ou un halogène ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques et/ou leurs solvats ou leurs hydrates.

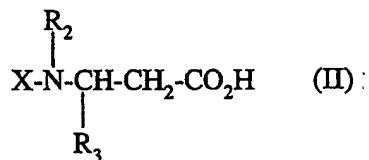
5        8. Composé selon la revendication 1 choisi parmi :

- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphtylsulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((cyclopentyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((tert-butyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((3-méthyl-1-benzothiophèn-2-yl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((5-méthoxy-3-méthyl-1-benzothiophèn-2-yl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) N-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)benzyl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phényl-N-(1-pipéridinylcarbonyl)propanamide ;
- (R,R) 2-((3-(4-chlorophényl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-2-((3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)-3-phénylpropanoyl)amino)-N,N-diéthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(3-fluorophényl)-3-(((6-méthoxy-2-naphtyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((3-méthyl-1-benzofuran-2-yl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-(4-((2,6-cis-diméthyl-1-pipéridinyl)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthylpropanamide ;

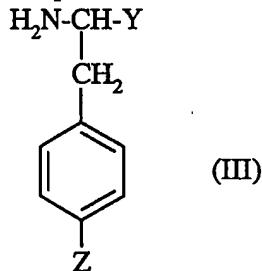
- (R,R) 2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-((2-naphtylsulfonyl)amino)propanoyl)amino)-3-((tert-butyl(éthyl)amino)méthyl)phényl)-N-isopropyl-N-méthyl propanamide ;  
 - (R,R) 3-(4-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ylméthyl)phényl)-2-((3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-(((6-méthoxynaphthyl)sulfonyl)amino)propanoyl)amino)-N-isopropyl-N-méthyl propanamide ;  
 ainsi que ses sels et/ou solvats et/ou hydrates.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), de ses sels et/ou solvats ou hydrates, caractérisé en ce que :

10 on fait réagir un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



15 dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, X représente soit l'hydrogène, soit un groupe R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> dans lequel R<sub>1</sub> est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, soit un groupe N-protecteur, avec un composé de formule :

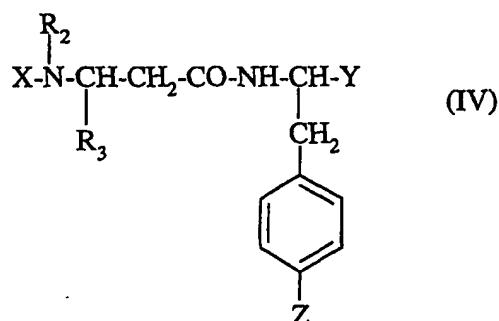


25 dans laquelle Y représente soit R<sub>4</sub> tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, soit un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy carbonyle, et Z représente soit R<sub>5</sub> tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, soit un groupe -CN, à la condition que lorsque Y représente R<sub>4</sub> qui représente un phényle substitué par un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Z représente R<sub>5</sub> qui représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> étant tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ; et,

30 - lorsque X = R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, Y = R<sub>4</sub> et Z = R<sub>5</sub>, on obtient le composé de formule (I) attendu ;  
 35 - ou lorsque X ≠ R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup> et/ou Y ≠ R<sub>4</sub> et/ou Z ≠ R<sub>5</sub>, c'est à dire lorsqu'au moins un des groupes X, Y, Z représente respectivement X = H ou groupe N-protecteur,

Y = (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle, Z = -CN, on soumet le composé ainsi obtenu de formule :

5

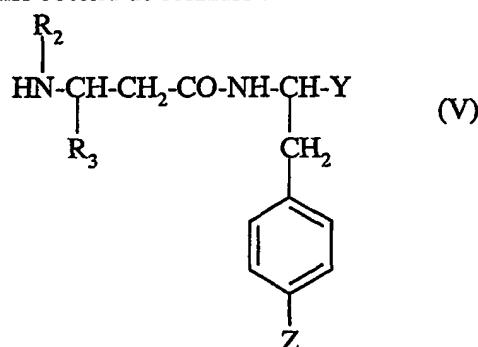


10

à une ou plusieurs des étapes suivantes :

- lorsque X représente un groupe N-protecteur, on élimine ce groupe et on fait réagir le composé ainsi obtenu de formule :

15



20

avec un halogénure de sulfonyle de formule :

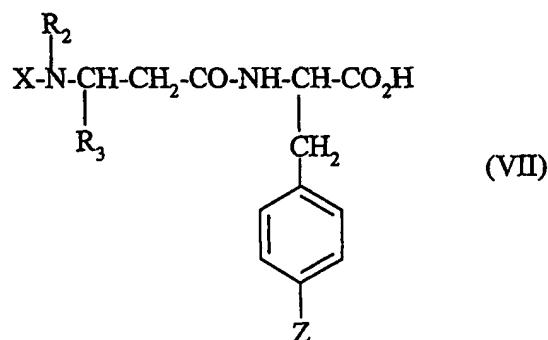


dans laquelle Hal représente un halogène ;

25

- lorsque Y représente un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle, on l'hydrolyse et on fait réagir l'acide ainsi obtenu ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

30



35

avec un composé de formule :

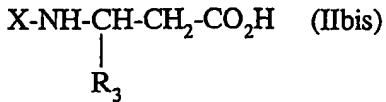


dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1;

- lorsque Z représente un groupe -CN, on transforme ce groupe en R<sub>5</sub>.

10. Composé de formule :

5



dans laquelle :

- X représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur ;

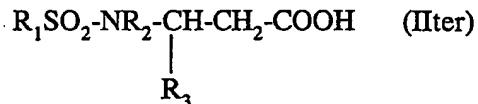
10

R<sub>3</sub> représente un radical hétérocyclique choisi parmi : (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-isopropylphényle, 3-trifluorométhoxyphényle, 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 1-benzofuran-6-yle, 1-benzofuran-4-yle, 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énanthiomères purs.

15

11. Composé de formule :



dans laquelle :

20

- R<sub>1</sub> représente un phénylvinyle ; un hétérocycle choisi parmi quinolyde, 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits hétérocycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub> identiques ou différents ;

25

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>3</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>7</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle ; benzothiophèn-5-yle ; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ; 1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; 1-benzofuran-6-yle ; 1-benzofuran-4-yle ; 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle ; 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;

30

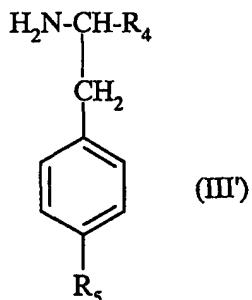
- ou bien R<sub>2</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un benzo[1,3]dioxol-5-yle ; un pyridyle ; un indanyle ; et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;

35

- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;

5 - R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énanthiomères purs.

12. Composé de formule :



dans laquelle :

- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe COR<sub>13</sub> ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;

- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -CH<sub>2</sub>N(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;

- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cylcoalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 4-méthoxypipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;

- R<sub>10</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;

- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcényle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cylcoalkyle(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>)alkyle ;  $\omega$ -hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -méthoxy(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -trifluorométhyl(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;  $\omega$ -halogéno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkylène ;

5 - ou bien R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, choisi parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 1,2,3,6-tétrahydropyrid-1-yle, 2,3,4,5-tétrahydropyridinium, decahydroquinolyle, decahydroisoquinolyle, tétrahydroisoquinolyle, octahydro-1H-isoindolyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylspiropipéridinyle, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyle, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhyle, difluorométhylène ;

10 - R<sub>13</sub> représente un groupe phényle, thiazol-2-yle ou pyridyle ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme de racémiques ou d'énanthiomères purs.

15 13. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou un de ses sels et/ou solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

14. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

20 15. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 8 ou de l'un de ses sels et/ou hydrates et/ou solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie bradykinine dépendante.

16. Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies de l'inflammation, les maladies inflammatoires persistantes ou chroniques.

30

35

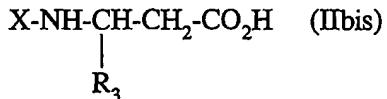
**REVENDICATIONS MODIFIEES**

[reçues par le Bureau International le 27 Août 2002 (27.08.02);  
 revendication originale 11 modifiée;  
 autres revendications inchangées (2 pages)]

dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1;

- lorsque Z représente un groupe -CN, on transforme ce groupe en R<sub>5</sub>.

## 10. Composé de formule :



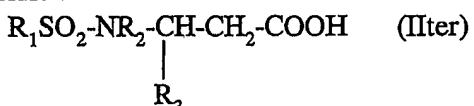
dans laquelle :

- X représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur ;

R<sub>3</sub> représente un radical hétérocyclique choisi parmi : (2,2-difluoro)benzo[1,3]dioxol-5-yl, 3-isopropylphényle, 3-trifluorométhoxyphényle, 2,1,3-benzoxa diazol-5-yle, benzothiophèn-5-yle, 1-benzofuran-6-yle, 1-benzofuran-4-yle, 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle, 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énanthiomères purs.

## 11. Composé de formule :



dans laquelle :

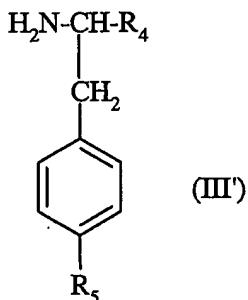
- R<sub>1</sub> représente un phénylvinyle ; un hétérocycle choisi parmi 1-benzofuran-2-yle, 2,1,3-benzoxadiazol-4-yle, 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, 1,3-benzothiazol-2-yle, 1-benzothiophèn-2-yle, 1*H*-pyrazol-4-yle, thièn-2-yle, 5-isoxazolthièn-2-yle, benzothièn-2-yle, thiéno[3,2-c]pyridin-2-yle ; naphto[2,3-d][1,3]dioxol-6-yle ; lesdits hétérocycles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub> identiques ou différents ;

- R<sub>2</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et R<sub>3</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>7</sub>, identiques ou différents ; un radical hétérocyclique choisi parmi benzo[1,3]dioxol-5-yle non substitué ou substitué en -2 par deux atomes de fluor; 2,1,3-benzothiadiazol-5-yle ; 2,1,3-benzoxadiazol-5-yle ; benzothiophèn-5-yle ; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yle ; 1-benzofuran-2-yle ; 1-benzofuran-5-yle ; 1-benzofuran-6-yle ; 1-benzofuran-4-yle ; 1-benzofuran-3-méthyl-5-yle ; 2,3-dihydrobenzofuran-4-yle ; 1,3-thiazol-2-yle ; furyle ; thièn-2-yle ; thièn-3-yle ;

- ou bien R<sub>2</sub> représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>6</sub>, identiques ou différents ; un benzo[1,3]dioxol-5-yle ; un pyridyle ; un indanyl ; et R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ;

- R<sub>6</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alcoxy ; 2-fluoroéthoxy ; trifluorométhoxy, méthylènedioxy, difluorométhylènedioxy ;
- R<sub>7</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; phényle ; trifluorométhyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ; benzyloxy ; trifluorométhoxy ;
- à la condition que lorsque R<sub>1</sub> représente un 2,1,3-benzothiadiazol-4-yle, R<sub>3</sub> soit différent de furyle ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, sous forme racémiques ou sous forme d'énantiomères purs.

12. Composé de formule :



dans laquelle :

- R<sub>4</sub> représente un groupe -CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe CSNR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; un groupe COR<sub>13</sub> ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par R<sub>10</sub> ; un radical hétérocyclique choisi parmi pyridyle, imidazolyle, furyle, benzimidazolyle, benzothiazol-2-yle, benzo[1,3]dioxol-5-yle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un méthyle ;
- R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ou -CH<sub>2</sub>N(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> ;
- R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cylcoalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)dialkylamino(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou bien R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthylpipérazin-1-yle, 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 4,4-diméthylpipéridin-1-yle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 4-trifluorométhylpipéridin-1-yle, 4-méthoxypipéridin-1-yle, 3,4-dihydropipéridin-1-yle, azépin-1-yle, cyclohexylspiro-4-pipéridin-1-yle ;
- R<sub>10</sub> représente un atome d'halogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; hydroxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; R<sub>10</sub> peut de plus représenter un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, lesdits groupes étant alors identiques ;
- R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alcènyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle(C<sub>1</sub>-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

NL/FR 02/01059

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07D295/18	C07D211/34	C07C237/30	C07C311/19	C07D317/60
	C07D319/18	C07D213/40	C07D215/36	C07D205/04	C07D317/66
	C07D405/12	C07D271/12	C07D333/62	C07D307/52	C07D307/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 25315 A (SANOFI SA ;FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) 17 July 1997 (1997-07-17) cited in the application page 1 -page 6 example 1 table 8 préparations 3.13 et 3.14	1,12-15
X	— —/—	11

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 July 2002

02/08/2002

Name and mailing address of the ISA

Authorized officer

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/01059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D277/80	C07D233/54	C07D213/76	C07D409/12	C07D333/24
	C07D317/46	C07D407/12	C07D413/12	C07D495/04	C07D307/81
	C07D307/79	C07D413/14	A61K31/40	A61K31/4184	A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online!'            CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO,            US;            retrieved from STN            Database accession no. 2002:642428            XP002206094            Order Number: 000A-1053/ON            CAS RN: 361158-44-3            &amp; "ChemDiv, Inc. Product Library"            26 April 2001 (2001-04-26), CHEMDIV, INC.            , SAN DIEGO, CA, 92121 USA</p> <p>—</p>	11
A	<p>EP 0 614 911 A (SANOFI ELF)            14 September 1994 (1994-09-14)            page 5, line 41 – line 50            table 1</p> <p>—</p> <p>—/—</p>	1, 12-15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

16 July 2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/01059

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40639 A (FOURNIER IND & SANTE ;DODEY PIERRE (FR); PRUNEAU DIDIER (FR); PAQU) 19 December 1996 (1996-12-19) claim 14 claims 3,5	1,12-15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*V\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*W\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

16 July 2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/01059

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9725315	A	17-07-1997	FR	2743562 A1	18-07-1997	
			AT	203745 T	15-08-2001	
			AU	1383297 A	01-08-1997	
			BR	9707120 A	20-07-1999	
			CA	2241788 A1	17-07-1997	
			DE	69705930 D1	06-09-2001	
			DE	69705930 T2	11-04-2002	
			EP	0877737 A1	18-11-1998	
			ES	2162231 T3	16-12-2001	
			WO	9725315 A1	17-07-1997	
			JP	2000504315 T	11-04-2000	
			NO	983190 A	10-07-1998	
			US	6015812 A	18-01-2000	
			US	6100278 A	08-08-2000	
			US	6313120 B1	06-11-2001	
EP 0614911	A	14-09-1994	FR	2701480 A1	19-08-1994	
			AT	179430 T	15-05-1999	
			AU	673398 B2	07-11-1996	
			AU	5516594 A	18-08-1994	
			CA	2115631 A1	16-08-1994	
			CN	1104634 A	05-07-1995	
			DE	69418083 D1	02-06-1999	
			DE	69418083 T2	25-11-1999	
			DK	614911 T3	08-11-1999	
			EP	0614911 A1	14-09-1994	
			ES	2132351 T3	16-08-1999	
			FI	940680 A	16-08-1994	
			GR	3030243 T3	31-08-1999	
			HU	66960 A2	30-01-1995	
			IL	108649 A	24-09-1998	
			JP	2994546 B2	27-12-1999	
			JP	6293794 A	21-10-1994	
			MX	9401191 A1	31-08-1994	
			NO	940503 A	16-08-1994	
			NZ	250878 A	27-02-1996	
			RU	2126382 C1	20-02-1999	
			US	5506258 A	09-04-1996	
			US	5714497 A	03-02-1998	
			US	5674890 A	07-10-1997	
			ZA	9401029 A	15-08-1995	
WO 9640639	A	19-12-1996	FR	2735128 A1	13-12-1996	
			AT	206114 T	15-10-2001	
			DE	69615498 D1	31-10-2001	
			DE	69615498 T2	16-05-2002	
			DK	773932 T3	14-01-2002	
			EP	0773932 A1	21-05-1997	
			ES	2164896 T3	01-03-2002	
			WO	9640639 A1	19-12-1996	
			JP	10504840 T	12-05-1998	
			PT	773932 T	28-03-2002	
			US	5968951 A	19-10-1999	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Code Internationale No  
PCT/FR 02/01059

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	C07D295/18	C07D211/34	C07C237/30	C07C311/19	C07D317/60
	C07D319/18	C07D213/40	C07D215/36	C07D205/04	C07D317/66
	C07D405/12	C07D271/12	C07D333/62	C07D307/52	C07D307/54

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 25315 A (SANOFI SA ;FERRARI BERNARD (FR); GOUGAT JEAN (FR); MUNEAUX CLAUDE) 17 juillet 1997 (1997-07-17) cité dans la demande page 1 -page 6 exemple 1 tableau 8 préparations 3.13 et 3.14	1,12-15
X	---	11
	-/-	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

I	Code Internationale No .../FR 02/01059
---	---

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	C07D277/80	C07D233/54	C07D213/76	C07D409/12	C07D333/24
	C07D317/46	C07D407/12	C07D413/12	C07D495/04	C07D307/81
	C07D307/79	C07D413/14	A61K31/40	A61K31/4184	A61K31/435

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	DATABASE CHEMCATS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACT SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2002:642428 XP002206094 Order Number: 000A-1053/ON CAS RN: 361158-44-3 & "ChemDiv, Inc. Product Library" 26 avril 2001 (2001-04-26), CHEMDIV, INC. , SAN DIEGO, CA, 92121 USA ---	11
A	EP 0 614 911 A (SANOFI ELF) 14 septembre 1994 (1994-09-14) page 5, ligne 41 - ligne 50 tableau 1 ---	1, 12-15 ---

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Code Internationale No

FR/FR 02/01059

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 40639 A (FOURNIER IND & SANTE ;DODEY PIERRE (FR); PRUNEAU DIDIER (FR); PAQU) 19 décembre 1996 (1996-12-19) revendication 14 revendications 3,5	1,12-15

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements reliés aux membres de familles de brevets

Code Internationale No

PCT/FR 02/01059

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9725315	A 17-07-1997	FR 2743562 A1 AT 203745 T AU 1383297 A BR 9707120 A CA 2241788 A1 DE 69705930 D1 DE 69705930 T2 EP 0877737 A1 ES 2162231 T3 WO 9725315 A1 JP 2000504315 T NO 983190 A US 6015812 A US 6100278 A US 6313120 B1	18-07-1997 15-08-2001 01-08-1997 20-07-1999 17-07-1997 06-09-2001 11-04-2002 18-11-1998 16-12-2001 17-07-1997 11-04-2000 10-07-1998 18-01-2000 08-08-2000 06-11-2001
EP 0614911	A 14-09-1994	FR 2701480 A1 AT 179430 T AU 673398 B2 AU 5516594 A CA 2115631 A1 CN 1104634 A DE 69418083 D1 DE 69418083 T2 DK 614911 T3 EP 0614911 A1 ES 2132351 T3 FI 940680 A GR 3030243 T3 HU 66960 A2 IL 108649 A JP 2994546 B2 JP 6293794 A MX 9401191 A1 NO 940503 A NZ 250878 A RU 2126382 C1 US 5506258 A US 5714497 A US 5674890 A ZA 9401029 A	19-08-1994 15-05-1999 07-11-1996 18-08-1994 16-08-1994 05-07-1995 02-06-1999 25-11-1999 08-11-1999 14-09-1994 16-08-1999 16-08-1994 31-08-1999 30-01-1995 24-09-1998 27-12-1999 21-10-1994 31-08-1994 16-08-1994 27-02-1996 20-02-1999 09-04-1996 03-02-1998 07-10-1997 15-08-1995
WO 9640639	A 19-12-1996	FR 2735128 A1 AT 206114 T DE 69615498 D1 DE 69615498 T2 DK 773932 T3 EP 0773932 A1 ES 2164896 T3 WO 9640639 A1 JP 10504840 T PT 773932 T US 5968951 A	13-12-1996 15-10-2001 31-10-2001 16-05-2002 14-01-2002 21-05-1997 01-03-2002 19-12-1996 12-05-1998 28-03-2002 19-10-1999